

IQWiG-Berichte – Nr. 576

**Atezolizumab
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-50
Version: 1.0
Stand: 27.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.09.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-50

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Integrierte Onkologie, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Julia Kalenski
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Thomas Kaiser
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink

Schlagwörter: Atezolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung, NCT02008227

Keywords: Atezolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02008227

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	15
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	27
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	28
2.3.2.3 Ergebnisse.....	30
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	39
2.3.3 Abschätzung des Einflusses der POPLAR-Studie auf das Ergebnis der Nutzenbewertung.....	49
2.3.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	50
2.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	50
2.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	56
2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien	60
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist	62
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	62
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	62
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	62
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	62
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	63

2.6	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	65
2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	65
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	65
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	65
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	66
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	69
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	69
2.6.2.3.2	Studienpool	70
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	71
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	72
2.6.2.4.3	Ergebnisse	73
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	79
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	79
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	79
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	79
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	79
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	80
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	81
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	81
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	81
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	81
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	81
3	Kosten der Therapie	82
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	82
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	82
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	82

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	82
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	88
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	88
3.2.1	Behandlungsdauer	89
3.2.2	Verbrauch	89
3.2.3	Kosten.....	89
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	90
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	90
3.2.6	Versorgungsanteile	90
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	90
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	92
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	92
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	92
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	93
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	94
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
5	Literatur	97
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie OAK		101
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		102
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab	3
Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	26
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	27
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	28
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	29
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	31
Tabelle 15: Subgruppe PD-L1-Status (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	41
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel	43
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	44
Tabelle 18: Subgruppen (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	46
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Docetaxel....	51
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel – Subgruppe Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3)	57
Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel – Subgruppe mit Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD- L1-Status (TC0/1/2 und IC0/1/2)	59
Tabelle 22: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	63

Tabelle 23: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	92
Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	93
Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	94
Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	102
Tabelle 27: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	104
Tabelle 28: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel.....	105
Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel	106

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich Atezolizumab vs. Docetaxel	42
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich Atezolizumab vs. Docetaxel	101
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT, direkter Vergleich Atezolizumab vs. Docetaxel	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Immunzellen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Tumorzellen
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss

zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit aktivierenden Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutationen oder mit anaplastischer Lymphomkinase-positivem (ALK-positivem) Tumor sollten vor der Therapie mit Atezolizumab auch eine zielgerichtete Therapie erhalten haben.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Atezolizumab.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist ^c	Docetaxel , Pemetrexed ^d oder Nivolumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^c	Best supportive Care ^e

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert

c: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben

d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

e: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Fragestellung 1 wählt er aus den in Tabelle 2 dargestellten Optionen Docetaxel aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen.

Ergebnisse zu Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus den RCTs OAK und POPLAR und weicht von dem Studienpool des pU ab. Der pU hatte die Studie POPLAR ebenfalls identifiziert, aber nicht in den Studienpool aufgenommen.

Bei beiden Studien (OAK und POPLAR) handelt es sich um offene randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel. Der pU schließt die Studie POPLAR wegen nicht zugelassener Formulierung von Atezolizumab aus. Die Dosierung und Anwendung erfolgt in der POPLAR-Studie jedoch wie in der Fachinformation beschrieben und die Formulierungen der beiden Studien unterscheiden sich nicht durch die Art der Bestandteile. Der Studienpool des pU ist daher unvollständig.

Konsequenzen aus dem unvollständigen Studienpool des pU

Die Studie POPLAR hat deutlich weniger Patienten als die vom pU berücksichtigte Studie OAK eingeschlossen. Sie umfasst 19 % der für die Fragestellung 1 relevanten Patientinnen und Patienten. Den größten Teil der Evidenz hat der pU daher mit der Studie OAK in seinem Dossier vorgelegt.

Für die Studie POPLAR liegen nur unvollständige Unterlagen in Modul 5 des Dossiers vor. Es fehlen insbesondere zeitadjustierte Analysen sowie Berechnungen von Metaanalysen für die Studien OAK und POPLAR.

Vor diesem Hintergrund erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Bericht auf den Ergebnissen der Studie OAK, die mit 81 % den deutlich größeren Anteil der für die Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten umfasst. Sofern vorliegend werden Ergebnisse aus der POPLAR-Studie für einzelne Endpunkte qualitativ betrachtet, um einschätzen zu können, ob diese die Ergebnisse aus der OAK-Studie grundsätzlich infrage stellen.

Charakteristika der Studien OAK und POPLAR

Bei den Studien OAK und POPLAR handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte Studien zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel. In beide Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie (maximal 2 Therapielinien einer zytotoxischen Chemotherapie) für fortgeschrittene Erkrankung eine Krankheitsprogression erfahren haben. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und damit ein guter Allgemeinzustand der Teilnehmenden.

In der Studie OAK wurden insgesamt 1225 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, davon 613 in den Atezolizumab-Arm und 612 in den Docetaxel-Arm. In der Studie POPLAR wurden 287 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 144 Patientinnen und Patienten in den Atezolizumab-Arm und 143 Patientinnen und Patienten in den Docetaxel-Arm. Atezolizumab und Docetaxel wurden in beiden Studien zulassungskonform eingesetzt. Primärer Endpunkt der Studien OAK und POPLAR war jeweils das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die Studie OAK.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie OAK als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie OAK ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Für diesen Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status (TC3 oder IC3 gegenüber TC0/1/2 und IC0/1/2) vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Docetaxel, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben, allerdings nur bis zum Therapieende (in der Regel bedingt durch die Progression der Erkrankung). Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

- Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Alopezie

Für die Endpunkte Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel.

Aufgrund der Größe des Effektes und der Anzahl an beobachteten Ereignissen für den Endpunkt Alopezie wird die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes auf einen Hinweis heraufgestuft. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel, für die übrigen 5 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab.

- Diarrhö, Appetitverlust

Für die Endpunkte Diarrhö und Appetitverlust zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Für beide Endpunkte liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich für Patientinnen und Patienten sowohl mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) als auch mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Die Effektmodifikation schlägt sich in einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nieder.

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für diesen Endpunkt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für keine weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keine weiteren Endpunkte der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben, allerdings nur bis zum Therapieende (zuzüglich 30 Tage, in der Regel bedingt durch die Progression der Erkrankung). Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für keine der Skalen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit gibt es für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Atezolizumab.

Für den Endpunkt SUE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status. Für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel; ein geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) nicht belegt.

- schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

▪ spezifische UE

▫ immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Aufgrund der Größe des Effektes und der Anzahl an beobachteten Ereignissen wird die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes auf einen Hinweis heraufgestuft. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

▫ weitere spezifische UE

Für die weiteren ausgewählten spezifischen UE-Endpunkte Alopezie, Pneumonie, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, febrile Neutropenie und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Aufgrund der Größe und der Anzahl an beobachteten Ereignissen für die UE-Endpunkte Alopezie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (einschließlich der darunter erfassten febrilen Neutropenien), wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte jeweils auf einen Hinweis heraufgestuft. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel, für die übrigen 2 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab.

Für die spezifischen UE-Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Abschätzung des Einflusses der POPLAR-Studie auf das Ergebnis der Nutzenbewertung

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich ausschließen, dass der in der OAK-Studie gefundene Vorteil von Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3) durch die Daten aus der POPLAR-Studie infrage gestellt wird. Vielmehr bestätigen die Daten die in der Studie OAK beobachteten Effekte und deren Ausmaß.

Aus den vorliegenden naiven Häufigkeiten zu SUE, schweren UE und Abbrüchen wegen UE lassen sich keine Indizien finden, die die gefundenen Effekte grundsätzlich infrage stellen würden, die Größe der Effekte ist jedoch mangels zeitadjustierter Analysen unklar.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

Für die Fragestellung 2 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

Die Ergebnisse zeigen für mehrere Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen eine Effektmodifikation durch den PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen wird daher im Folgenden getrennt nach PD-L1-Status abgeleitet.

Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3)

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3) überwiegend positive Effekte für Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Zudem zeigen sich im Bereich der Symptomatik für mehrere Endpunkte Anhaltspunkte bzw. einen Hinweis auf einen geringen oder beträchtlichen Zusatznutzen.

Auch im Bereich der Nebenwirkungen überwiegen die positiven Effekte. Unter anderem zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] insgesamt jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes. Bei den spezifischen UE gibt es sowohl positive (u. a. febrile Neutropenien) als auch negative Effekte (u. a. immunvermittelte schwere UE) von teilweise erheblichem Ausmaß. In der Gesamtschau stellen die negativen Effekte aufgrund der Vielzahl und der Größe der positiven Effekte, die sich über mehrere Kategorien erstrecken, weder den Zusatznutzen generell noch das Ausmaß des Zusatznutzens infrage. Auf Basis der Ergebnisse der OAK-Studie lässt sich daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Atezolizumab ableiten.

Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 oder IC0/1/2)

In der Gesamtschau ergeben sich auch für Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 und IC0/1/2) positive und negative Effekte für Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Für die Patientengruppe mit niedrigem PD-L1-Status zeigen sich zwar ebenfalls überwiegend positive Effekte. Allerdings gibt es zum einen keinen Nachweis für einen Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben. Zum anderen sind die Effekte in den Kategorien Symptome und UE entweder nicht sichtbar (z. B. bei SUE) oder geringer ausgeprägt (z. B. Diarrhö). Angesichts der fehlenden Daten der POPLAR-Studie wird damit der Zusatznutzen zwar nicht grundsätzlich infrage gestellt, er ist jedoch in der vorliegenden Datensituation für die Patientengruppe mit niedrigem PD-L1-Status nicht quantifizierbar.

Für die Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 und IC0/1/2) leitet sich daher insgesamt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel ab.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber BSC bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit gibt es für diese Patientinnen und Patienten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab.

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist ^c	Docetaxel , Pemetrexed ^d oder Nivolumab	Patientinnen und Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hohem PD-L1-Status (TC 3 oder IC3): Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ▪ niedrigem PD-L1-Status (TC 0/1/2 und IC0/1/2): Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^c	Best supportive Care ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASL1, UIC2), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert

c: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben

d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

e: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzelle; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzelle

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit aktivierenden Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutationen oder mit anaplastischer Lymphomkinase-positivem (ALK-positivem) Tumor sollten vor der Therapie mit Atezolizumab auch eine zielgerichtete Therapie erhalten haben.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Atezolizumab.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist ^c	Docetaxel , Pemetrexed ^d oder Nivolumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^c	Best supportive Care ^e

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert
c: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben
d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie
e: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität
ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Fragestellung 1 wählt er aus den in Tabelle 4 dargestellten Optionen Docetaxel aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 13.07.2017)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 13.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 13.07.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 04.10.2017)

Durch die Überprüfung wurde neben der vom pU berücksichtigten Studie OAK auch die relevante Studie POPLAR identifiziert. Diese Studie hat der pU zwar in seiner Studienliste aufgeführt, aber von der Bewertung ausgeschlossen.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GO28915 (OAK ^b)	ja	ja	nein
GO28753 (POPLAR ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab weicht von dem des pU ab, der ausschließlich die Studie OAK einschließt. Die Studie POPLAR schließt der pU nicht in seinen Studienpool ein und zieht sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Bei beiden Studien (OAK und POPLAR) handelt es sich um offene randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel.

Der pU gibt an, dass in der POPLAR-Studie die Formulierung von Atezolizumab nicht der zugelassenen Formulierung entspräche. Weitere Erklärungen, worin die Unterschiede der Formulierung bestehen und warum er diese als so relevant einstuft, dass diese Studie nicht herangezogen werden kann, gibt der pU nicht. Der Einschätzung des pU, dass die Studie nicht relevant ist, wird nicht gefolgt.

Formulierungen von Atezolizumab in den Studien OAK und POPLAR

In beiden Studien (OAK und POPLAR) wurde die zulassungskonforme Dosis von 1200 mg Atezolizumab als Infusion alle 3 Wochen eingesetzt. Dem European Public Assessment Report (EPAR) sowie den Studienunterlagen lässt sich entnehmen, dass in den beiden Atezolizumab-Studien unterschiedliche Formulierungen zum Einsatz kamen [3]. Beide Formulierungen enthalten jeweils die gleichen Bestandteile: Atezolizumab, Histidinacetat, Sucrose und Polysorbat 20. Sie unterscheiden sich in der Konzentration dieser Substanzen in den Ausgangslösungen. Aus beiden Formulierungen wird vor der Anwendung des Arzneimittels eine Infusionslösung zubereitet, die dann, bei der erstmaligen Anwendung über einen Zeitraum von 60 Minuten und – sofern toleriert – bei den Folgeanwendungen über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert wurden. Dies entspricht der Angabe in der Fachinformation zu Atezolizumab [4]. Für die POPLAR-Studie lässt sich den Unterlagen zwar nicht entnehmen, wie die Infusionslösung genau zubereitet wurde. Letztlich erfolgte aber die Dosierung und Anwendung in der POPLAR-Studie wie in der Fachinformation beschrieben und die Formulierung unterscheidet sich nicht durch die Art der Bestandteile. Aufgrund der Applikationsform als parenterale Lösung ist auch keine potenziell unterschiedliche Bioverfügbarkeit aufgrund von Resorptionsunterschieden zu erwarten. Auch die EMA schätzt die verschiedenen Formulierungen als vergleichbar ein [3]. Vor diesem Hintergrund ist es nicht sachgerecht, die Studie POPLAR auszuschließen. Der Studienpool des pU ist daher unvollständig.

Konsequenzen aus dem unvollständigen Studienpool des pU

Die Studie POPLAR hat deutlich weniger Patienten als die vom pU berücksichtigte Studie OAK eingeschlossen. Sie umfasst 19 % der für die Fragestellung 1 relevanten Patientinnen und Patienten. Den größten Teil der Evidenz hat der pU daher mit der Studie OAK in seinem Dossier vorgelegt.

Für die Studie POPLAR liegen nur unvollständige Unterlagen in Modul 5 des Dossiers vor. Es fehlen insbesondere zeitadjustierte Analysen sowie Berechnungen von Metaanalysen für die Studien OAK und POPLAR.

Vor diesem Hintergrund erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Bericht auf den Ergebnissen der Studie OAK, die mit 81 % den deutlich größeren Anteil der für die Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten umfasst. Sofern vorliegend werden Ergebnisse aus der POPLAR-Studie für einzelne Endpunkte qualitativ betrachtet, um einschätzen zu können, ob diese die Ergebnisse aus der OAK-Studie grundsätzlich infrage stellen.

Abschnitt 2.3.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Studiendesign

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
OAK	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, ECOG-PS 0 oder 1 und Progression während oder nach vorherigen platinbasierter Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung ^c	Primäre Analysepopulation ^b : Atezolizumab (N = 425) Docetaxel (N = 425) Sekundäre Analysepopulation: Atezolizumab (N = 613) Docetaxel (N = 612)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Progression, Rückzug der Einwilligungserklärung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Tod Nachbeobachtung: alle 2–3 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	194 Zentren in Amerika, Europa, Asien 03/2014–laufend 1. Datenschnitt: 07.07.2016 2. Datenschnitt: 23.01.2017	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
POPLAR	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, ECOG-PS 0 oder 1 und Progression während oder nach platinbasierter Chemotherapie für fortgeschrittene Erkrankung ^c	Atezolizumab (N = 144) Docetaxel (N = 143)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Progression, Rückzug der Einwilligungserklärung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Tod Nachbeobachtung: alle 3 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	61 Zentren in Nord-Amerika, Europa, Asien 08/2013–laufend Datenschnitt (primäre Analyse): 08.05.2015 Weiterer Datenschnitt: 01.12.2015	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Population ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: umfasst maximal 2 zytotoxische Chemotherapien, eine kombinierte Behandlung mit Chemotherapie und Bestrahlung wurde als eine Vorbehandlung gezählt.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie	Atezolizumab	Docetaxel
OAK	1200 mg Atezolizumab intravenös im Zyklus von 21 (\pm 3) Tagen	Anfangsdosis von 75 mg/m ² Docetaxel intravenös im Zyklus von 21 Tagen
	<p><u>Dosisanpassungen und -unterbrechungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion nicht erlaubt ▪ Behandlungsunterbrechung wegen UE \leq 105 Tage erlaubt ▪ Behandlungsunterbrechung $>$ 105 Tage wegen UE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Behandlungsabbruch durch Investigator oder ▫ Fortsetzen der Behandlung nach Absprache mit Monitor ▫ bei Patienten unter auslaufender Steroidtherapie, bis zum Absetzen der Steroide oder Reduzierung der Steroiddosis auf \leq 10 mg/Tag unter Zustimmung von Investigator und Monitor 	<p>Prämedikation: Kortikosteroide 16 mg/Tag (2-mal täglich 8 mg) über 3 Tage, ab 1 Tag vor Beginn der Therapie</p> <p><u>Dosisanpassungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Auftreten einer febrilen Neutropenie (Anzahl neutrophiler Zellen $<$ 500 pro mm³ für $>$ 1 Woche), schweren Hautreaktionen oder anderer nicht hämatologischer Toxizitäten Grad 3 oder 4 nach einer Anfangsdosis von 75 mg/m² Docetaxel Behandlung pausieren und fortsetzen mit 55 mg/m² Docetaxel ▪ bei peripherer Neuropathie Grad $>$ 3 Abbruch der Behandlung ▪ Modifikation der Dosierung nach lokaler Fachinformation
	<p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p><u>Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische zytotoxische und / oder platinbasierte Chemotherapie bis \geq 21 Tage vor Randomisierung; TKIs bis \geq 7 Tage vor Zyklus 1, Tag 1 ▪ Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutationen des Tumors: EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (z. B. Erlotinib oder Gefitinib) ▪ Patientinnen und Patienten mit ALK-Mutationen des Tumors: ALK-Inhibitor (z. B. Crizotinib) <p><u>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale oder intravenöse Antibiotika $>$ 2 Wochen vor Randomisierung ▪ große chirurgische Eingriffe $>$ 4 Wochen vor Randomisierung oder während der Studie ▪ Docetaxel ▪ CD137-Agonisten, Anti-CTLA-4, Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Antikörper oder zielgerichtete Wirkstoffe ▪ systemische Kortikosteroide oder andere immunsuppressive Wirkstoffe (z. B. Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid, anti-TNF-Wirkstoffe) bis \geq 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Lebendimpfstoffe $>$ 4 Wochen vor Randomisierung oder während der Studie ▪ systemische immunstimulierende Wirkstoffe (z. B. Interferone oder Interleukin-2) $>$ 4 Wochen oder der 5-fachen Halbwertszeit vor Randomisierung 	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie	Atezolizumab	Docetaxel
	<p><u>Begleitbehandlung:</u></p> <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ inhalative Kortikosteroide und Mineralkortikosteroide (z. B. Fludrocortison) ▪ prophylaktische Gabe von Antibiotika (z. B. zur Prävention von Harnwegsinfekten, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen) ▪ orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, prophylaktische oder therapeutische Antikoagulantien (z. B. niedermolekulares Heparin oder Warfarin) mit stabiler Dosis ▪ Bisphosphonate zur Prävention ▪ skelettbezogener Ereignisse ▪ Schmerzmedikamente in stabiler Dosierung zu Studienbeginn ▪ Megastrol zur Steigerung des Appetits ▪ Antipyretika (bevorzugt Ibuprofen), Diphenhydramin und / oder Cimetidin oder andere H₂-Rezeptor Antagonisten ▪ nach Zyklus 1, Tag 14 Strahlentherapie zur Schmerzlinderung <p><u>Docetaxel-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Granulozyten stimulierende Medikamente ▪ Antiemetika, Antiallergika mit Zustimmung des Investigators <p><u>Atezolizumab-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ Zyklus 2 systemische Kortikosteroide, TNF-α Inhibitoren; Epinephrin, Antihistaminika zur Behandlung von UE <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <p><u>Docetaxel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol) <p><u>Atezolizumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktive Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während der Studie ▪ pflanzliche Arzneimittel ▪ immunmodulierende (bis 10 Wochen nach Studienende) und immunsuppressive Medikamente ▪ RANKL Inhibitor (Denosumab) 	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie	Atezolizumab	Docetaxel
POPLAR	1200 mg Atezolizumab intravenös im Zyklus von 21 (\pm 2) Tagen	Anfangsdosis von 75 mg/m ² Docetaxel intravenös im Zyklus von 21 Tagen
	<p><u>Dosisanpassungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion nicht erlaubt ▪ Behandlungsunterbrechung < 105 Tage erlaubt ▪ Unterbrechung der Medikation \geq 105 nach Absprache mit Medical Monitor möglich 	<p>Prämedikation: Kortikosteroide 16 mg/Tag (2-mal täglich 8 mg) über 3 Tage, ab 1 Tag vor Beginn der Therapie</p> <p><u>Dosisanpassungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Auftreten einer febrilen Neutropenie (Anzahl neutrophiler Zellen < 500 pro mm³ für > 1 Woche), schweren Hautreaktionen oder anderer nicht hämatologischer Toxizitäten Grad 3 oder 4 nach einer Anfangsdosis von 75 mg/m² Docetaxel Behandlung pausieren und fortsetzen mit 55 mg/m² Docetaxel ▪ Abbruch der Therapie bei Grad 4 Toxizität^b oder wiederkehrenden Grad 3 Toxizität nach Dosisreduktion <p>Modifikation der Dosierung nach lokaler Fachinformation</p>
	<p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p><u>Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische zytotoxische und / oder platinbasierte Chemotherapie bis \geq 21 Tage vor Randomisierung; Vinorelbin \geq 14 Tage oder Vinca Alkaloide oder Gemcitabin \leq 4 Wochen oder 5-fache Halbwertszeit vor Randomisierung ▪ Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutationen des Tumors: EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (z. B. Erlotinib oder Gefitinib), sofern Therapiestandard, sofern Therapiestandard ▪ Patientinnen und Patienten mit ALK-Mutationen des Tumors: ALK-Inhibitor (z. B. Crizotinib) <p><u>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale oder intravenöse Antibiotika > 2 Wochen vor Randomisierung ▪ große chirurgische Eingriffe > 4 Wochen vor Randomisierung oder während der Studie ▪ Lebendimpfstoffe > 4 Wochen vor Randomisierung oder während der Studie ▪ Docetaxel ▪ CD137-Agonisten, Anti-CTLA-4, Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Antikörper oder zielgerichtete Wirkstoffe ▪ systemische immunstimulierende Wirkstoffe (z. B. Interferone oder Interleukin-2) > 4 Wochen oder der 5-fachen Halbwertszeit vor Randomisierung ▪ systemische immunsuppressive Wirkstoffe (z. B. Prednison, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid, anti-TNF-Wirkstoffe) bis \geq 2 Wochen vor Randomisierung 	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

<p><u>Begleitbehandlung:</u> <u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Schmerzmedikamente in stabiler Dosierung zu Studienbeginn▪ Antipyretika (bevorzugt Ibuprofen), Diphenhydramin und / oder Cimetidin oder andere H₂-Rezeptor Antagonisten▪ Megastrol zur Steigerung des Appetits▪ orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, prophylaktische oder therapeutische Antikoagulantien (z. B. niedermolekulares Heparin oder Warfarin) mit stabiler Dosis▪ nach Zyklus 1, Tag 14 Strahlentherapie zur Schmerzlinderung▪ Bisphosphonate zur Prävention skelettbezogener Ereignisse <p><u>Docetaxel:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Granulozyten stimulierende Medikamente▪ Antiemetika, Antiallergika mit Zustimmung des Investigators <p><u>Atezolizumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ ≥ Zyklus 2 systemische Kortikosteroide, TNF-α Inhibitoren; Epinephrin, Antihistaminika zur Behandlung von UE <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <p><u>Docetaxel:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol) <p><u>Atezolizumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ aktive Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während der Studie▪ pflanzliche Arzneimittel▪ immunmodulierende (bis 10 Wochen nach Studienende) und immunsuppressive Medikamente▪ RANKL Inhibitor (Denosumab)
<p>AGC: absolute Granulozytenzahl; CD: Cluster of Differentiation; CTLA: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein; CYP: Cytochrom; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; TNF: Tumornekrosefaktor; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; vs.: versus</p>

Studie OAK

Bei der Studie OAK handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie (maximal 2 Therapielinien einer zytotoxischen Chemotherapie) für fortgeschrittene Erkrankung eine Krankheitsprogression erfahren haben. Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation des Tumors mussten zusätzlich eine Progression nach einer Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (z. B. Erlotinib, Gefitinib), Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten ALK-positiven Tumor eine Progression nach Behandlung mit Crizotinib (oder einem anderen ALK-Inhibitor) aufweisen. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG-PS) von 0 oder 1 und damit ein guter Allgemeinzustand der Teilnehmenden.

In der Studie wurden zunächst 850 Patientinnen und Patienten (primäre Analysepopulation), nach einer Protokollanpassung dann insgesamt 1225 Patientinnen und Patienten (sekundäre Analysepopulation) im Verhältnis 1:1 randomisiert, davon 613 in den Atezolizumab-Arm und 612 in den Docetaxel-Arm. Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach PD-L1-Status (PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen [IC]: IC0, IC1, IC2 und IC3), Anzahl der vorhergehenden Chemotherapien (1 vs. 2) und Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial) randomisiert. Die Bestimmung des PD-L1-Status erfolgte bei Studieneinschluss in einem Zentrallabor mittels PD-L1-Immunhistochemie (IHC) – Assay Ventana SP142 von Roche.

Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm erhielten alle 3 Wochen 1200 mg Atezolizumab als Infusion. Die Anwendung der Prüfintervention entspricht den Vorgaben der Fachinformation [4]. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten alle 3 Wochen Docetaxel intravenös mit der Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche. Die Anwendung entspricht ebenfalls den Vorgaben der Fachinformation [3].

Primärer Endpunkt der Studie OAK war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war, beispielsweise Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression (siehe Tabelle 6). Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Nach der 1. Krankheitsprogression erhielten in der sekundären Analysepopulation im Atezolizumab-Arm 40,9 % und im Docetaxel-Arm 26,1 % der Patientinnen und Patienten eine Folgechemotherapie. Eine nachfolgende Immuntherapie (insbesondere mit Nivolumab oder Pembrolizumab) bekamen 5,4 % der Patienten im Atezolizumab-Arm und 20,6 % im Docetaxel-Arm. Patientinnen und Patienten der sekundären Analysepopulation im Docetaxel-Arm wurde ab Amendment 6 des Studienprotokolls (07.12.2016) erlaubt, in den Atezolizumab-Arm zu wechseln. Bis zum Datenschnitt am 23.01.2017 gab es jedoch keinen derartigen Therapiewechsel.

Datenschnitte und Auswertungen

Die Studie OAK ist noch laufend. Sie wurde zunächst mit einer Fallzahl von 850 Patientinnen und Patienten (primäre Analysepopulation) geplant. Die Fallzahlplanung wurde während des Studienverlaufs vom pU angepasst: von 850 auf 1100 bis 1300 Patientinnen und Patienten, um basierend auf neuen Erkenntnissen (unter anderem aus der POPLAR-Studie) auf die Subgruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression der Tumor- und Immunzellen (TC3 oder IC3) zu powern. Damit liegen für die vorliegende Studie Ergebnisse zu 2 unterschiedlichen Analysepopulationen und zudem auch zu 2 verschiedenen Datenschnitten vor (07.07.2016 [primärer Datenschnitt] und 23.01.2017 [sekundärer Datenschnitt]). Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU für alle Endpunkte auf Grundlage

der sekundären Analysepopulation (N = 1225) und dem sekundären Analyseschnitt vom 23.01.2017 (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Die nachfolgenden Angaben beziehen sich daher auf die sekundäre Analysepopulation, sofern nicht anders gekennzeichnet.

Studie POPLAR

Bei der Studie POPLAR handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie der Phase II, die ebenfalls Atezolizumab mit Docetaxel vergleicht. Die Einschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen der OAK-Studie.

In der Studie wurden 287 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 144 Patientinnen und Patienten in den Atezolizumab-Arm und 143 Patientinnen und Patienten in den Docetaxel-Arm. Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm erhielten alle 3 Wochen 1200 mg Atezolizumab als Infusion. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten alle 3 Wochen Docetaxel intravenös mit der Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche. Die Anwendung von Atezolizumab und Docetaxel entspricht damit jeweils den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie POPLAR war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Wie zuvor beschrieben liegen für die Studie POPLAR nicht alle notwendigen Informationen vor. Die nachfolgenden Abschnitte beziehen sich daher vorrangig auf die Studie OAK.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte in der Studie OAK.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
OAK	
Mortalität Gesamtüberleben	nach Krankheitsprogression und Abbruch der Studienbehandlung alle 2 bis 3 Monate bis zum Tod, Loss to Follow-up oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik EORTC_QLQ-C30 Symptomskalen EORTC QLQ-LC13	am 1. Tag jedes Zyklus ^a und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	am 1. Tag jedes Zyklus ^a und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Einleitung einer anderen Krebstherapie
a: Ein Zyklus dauert 21 Tage. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie OAK.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie Charakteristika Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel
OAK	N ^a = 613	N ^a = 612
Alter [Jahre], MW (SD)	62,7 (9,8)	62,9 (9,2)
Geschlecht [w / m], %	38,2 / 61,8	38,1 / 61,9
Ethnie, n (%)		
asiatisch	124 (20,2)	125 (20,4)
weiß	438 (71,5)	432 (70,6)
andere ^b	51 (8,3)	55 (9,0)
Region, n (%)		
Nordamerika	160 (26,1)	185 (30,2)
Europa ^c	317 (51,7)	296 (48,4)
andere ^d	136 (22,2) ^e	131 (21,5) ^e
Raucherstatus, n (%)		
Nieraucher	112 (18,3)	96 (15,7)
Raucher (aktuell oder früher)	501 (81,7)	516 (84,3)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	221 (36,1)	234 (38,2)
1	392 (63,9)	378 (61,8)
Histologie, n (%)		
platteneithelial	161 (26,3)	160 (26,1)
nicht platteneithelial	452 (73,7)	452 (73,9)
vorangegangene Therapielinien, n (%)		
1	464 (75,7)	465 (76,0)
2	149 (24,3)	147 (24,0)
aktueller Krankheitsstatus, n (%)		
lokal fortgeschritten	38 (6,2)	32 (5,2)
metastasierte Erkrankung	575 (93,8)	580 (94,8)
Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn, MW (SD)	2,92 (1,45)	2,94 (1,31)
Lebermetastasen zu Studienbeginn, n (%)	126 (20,6)	125 (20,4)
Knochenmetastasen zu Studienbeginn, n (%)	193 (31,5)	189 (30,9)
Hirnmetastasen zu Studienbeginn, n (%)	52 (8,5)	66 (10,8)
EGFR-Mutationsstatus, n (%)		
positiv	60 (9,8)	53 (8,7)
negativ	455 (74,2)	464 (75,8)
unbekannt	98 (16,0)	95 (15,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Atezolizumab	Docetaxel
Studie OAK	N ^a = 613	N ^a = 612
ALK-Translokationsstatus, n (%)		
positiv	4 (0,7)	1 (0,2)
negativ	315 (51,4)	289 (47,2)
unbekannt	294 (48,0)	322 (52,6)
PD-L1-Status ^f , n (%)		
TC3 oder IC3	88 (14,4)	85 (13,9)
TC0/1/2 und IC0/1/2	517 (84,3)	523 (85,5)
unbekannt	8 (1,3)	4 (0,7)
Therapieabbruch ^e , n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch ^e , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: beinhaltet die Kategorien amerikanische Indianer oder Eingeborene Alaskas, Afroamerikaner, Eingeborene Hawaiianer oder pazifische Insulaner</p> <p>c: einschließlich der Türkei</p> <p>d: beinhaltet die Kategorien Asien, Australien und Ozeanien sowie Südamerika</p> <p>e: Datenschnitt vom 07.07.2016: Therapieabbrüche im Atezolizumab-Arm: 524 (85,5 %), Docetaxel-Arm: 577 (94,3 %)</p> <p>f: TC3: ≥ 50 % TC; IC3: ≥ 10 % IC; TC0/1/2: < 50 % TC; IC0/1/2: < 10 % IC</p> <p>g: Datenschnitt vom 07.07.2016, Studienabbrüche (einschließlich Todesfälle, Abbruch durch Patienten, Lost-to-Follow-up): Atezolizumab-Arm 422 (68,8 %), Docetaxel-Arm 473 (77,3 %). Prozentangaben: eigene Berechnung.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; IC: Immunzelle; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TC: Tumorzelle; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie OAK insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 63 Jahre alt, überwiegend männlich (62 %) und zu circa der Hälfte europäischer Herkunft. Circa 76 % der Patientinnen und Patienten hatten bei Einschluss in die Studie 1 vorangegangene zytotoxische Chemotherapie, 24 % hatten 2 vorangegangene Therapien erhalten. Circa 14 % der Patientinnen und Patienten hatten bei Einschluss in die Studie einen hohen PD-L1-Status (TC3 oder IC3).

Für den herangezogenen Datenschnitt vom 23.01.2017 liegen keine Daten zum Therapieabbruch und Studienabbruch vor. Allerdings hatte bereits zum vorhergehenden Datenschnitt (07.07.2016) die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen (85,5 % im Atezolizumab-Arm, etwas niedriger als im Vergleichsarm mit 94,3 %).

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten in der Studie OAK.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie	Atezolizumab	Docetaxel
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
OAK	N = 609 ^a	N = 578 ^a
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	3,4 [0; 32]	2,1 [0; 30]
Mittelwert (SD)	6,9 (8,3)	3,0 (3,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidity	k. A.	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Daten des 2. Datenschnitts von 23.01.2017		
k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war in der Studie OAK im Atezolizumab-Arm mit 3,4 Monate deutlich länger als im Docetaxel-Arm mit 2,1 Monaten. Der Unterschied in der Behandlungsdauer ist auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten aufgrund von Krankheitsprogression und UE zurückzuführen.

Im Dossier liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern einzelner Endpunkte vor. Es ist aber zu vermuten, dass die Unterschiede in Behandlungs- und Beobachtungsdauer ähnlich sind, da die Endpunkte zu Morbidity, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation erhoben wurden.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
OAK	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie OAK als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.6.2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - immunvermittelte UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UE	Immunvermittelte SUE	Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UE (Alopezie) ^a	Weitere spezifische UE ^b
OAK	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja ^d	ja	ja

a: betrachtet wird das folgende Ereignis (kodiert nach MedDRA): „Alopezie“ (PT in UE)
 b: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Pneumonie“ (PT in SUE), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC in SUE), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC in CTCAE-Grad ≥ 3), „Febrile Neutropenie (PT in CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC in CTCAE-Grad ≥ 3), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (SOC in CTCAE-Grad ≥ 3)
 c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung
 d: Ergebnisse aus einem anderen Datenschnitt (07.07.2016)
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC13; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie	Studien- ebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UE	Immunvermittelte SUE	Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UE (Alopezie) ^a	Weitere spezifische UE ^b
OAK	N	N	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^d	H ^e	H ^d	- ^f	- ^f	H ^{g, h}	H ^{d, e}	H ^{e, h}
<p>a: betrachtet wird das folgende Ereignis (kodiert nach MedDRA): „Alopezie“ (PT in UE)</p> <p>b: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Pneumonie“ (PT in SUE), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC in SUE), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC in CTCAE-Grad ≥ 3), „Febrile Neutropenie (PT in CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC in CTCAE-Grad ≥ 3), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (SOC in CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>c: wegen unvollständiger Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte); im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebögen</p> <p>d: potenziell großer Unterschied in potenziell informativen Zensierungen zwischen den Behandlungsgruppen</p> <p>e: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>f: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>g: Ergebnisse aus einem anderen Datenschnitt (07.07.2016)</p> <p>h: großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (3,4 Monate) und dem Kontrollarm (2,1 Monate)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>												

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

Für die Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, dem hohen Anteil nicht in die Bewertung eingegangener Patientinnen und Patienten sowie potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung ebenfalls hoch. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ebenfalls als hoch ein.

Für die weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und weitere spezifische UE [Alopezie]) ist das Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen hoch. Für die Alopezie kommt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung hinzu (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Zu immunvermittelten Nebenwirkungen liegen nur für schwere immunvermittelte UE (CTCAE-Grad ≥ 3) verwertbare Daten vor, und auch nur aus dem 1. Datenschnitt (07.07.2016). Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt und für weitere spezifische UE ist wegen des großen Unterschieds in der medianen Behandlungsdauer (und somit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm hoch. Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Alopezie und weitere spezifische UE wurden vom pU nicht berücksichtigt.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel aus der Studie OAK zusammen.

Die Auswertungen basieren, sofern nicht anders gekennzeichnet, für alle Endpunkte auf dem 2. Datenschnitt (23.01.2017) der sekundären Analysepopulation (N = 1225) der Studie OAK. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven liegen für den 2. Datenschnitt nur für die UE-Endpunkte vor und werden in Anhang A dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UE sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
OAK					
Mortalität					
Gesamtüberleben	613	13,3 [11,3; 14,9] 424 (69,2)	612	9,8 [8,8; 11,3] 441 (72,1)	0,80 [0,70; 0,92]; 0,001
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Übelkeit und Erbrechen	609	6,9 [5,0; 11,0] 257 (42,2)	576	4,4 [3,5; 6,3] 234 (40,6)	0,83 [0,69; 0,999]; 0,049
Diarrhö	609	11,6 [9,1; 17,0] 195 (32,0)	574	4,2 [3,7; 4,9] 221 (38,5)	0,59 [0,48; 0,72]; < 0,001
Appetitverlust	609	4,4 [3,1; 6,2] 302 (49,6)	576	3,5 [2,5; 3,8] 271 (47,0)	0,81 [0,68; 0,96]; 0,018
Dyspnoe	609	4,6 [3,5; 5,6] 281 (46,1)	576	3,8 [3,1; 4,6] 240 (41,7)	0,93 [0,77; 1,11]; 0,407
Fatigue	609	1,4 [1,4; 1,6] 418 (68,6)	576	1,4 [1,4; 1,6] 378 (65,6)	0,92 [0,80; 1,07]; 0,272
Schlaflosigkeit	608	4,9 [3,6; 5,6] 282 (46,4)	576	4,7 [4,2; 7,0] 220 (38,2)	1,00 [0,84; 1,21]; 0,959
Schmerzen	609	2,8 [2,3; 3,5] 342 (56,2)	576	2,8 [2,1; 3,1] 305 (53,0)	0,88 [0,75; 1,03]; 0,130
Obstipation	609	5,0 [3,6; 7,2] 274 (45,0)	573	4,9 [4,0; 11,1] 216 (37,7)	1,03 [0,86; 1,24]; 0,740

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Bluthusten	608	n. e. 98 (16,1)	576	25,1 [19,0; n. b.] 98 (17,0)	0,64 [0,48; 0,87]; 0,004
Schmerzen (Brust)	608	15,2 [11,0; 21,9] 198 (32,6)	575	6,4 [4,7; 8,6] 191 (33,2)	0,72 [0,59; 0,89]; 0,002
Mundschmerzen	608	16,6 [12,8; n. b.] 166 (27,3)	576	4,2 [2,8; 5,3] 237 (41,1)	0,45 [0,37; 0,56]; < 0,001
Schluckbeschwerden	608	15,7 [11,0; 24,1] 180 (29,6)	576	8,6 [4,9; n. b.] 172 (29,9)	0,69 [0,56; 0,86]; < 0,001
periphere Neuropathie	608	7,0 [6,2; 10,4] 232 (38,2)	576	3,0 [2,8; 3,5] 269 (46,7)	0,57 [0,47; 0,68]; < 0,001
Alopezie	607	n. e. [28,2; n. b.] 99 (16,3)	576	0,8 [0,8; 0,8] 444 (77,1)	0,06 [0,05; 0,08]; < 0,001
Dyspnoe	608	1,7 [1,5; 2,2] 382 (62,8)	575	1,9 [1,6; 2,2] 342 (59,5)	0,96 [0,82; 1,11]; 0,570
Husten	608	5,5 [4,4; 7,7] 259 (42,6)	575	6,0 [4,2; 10,8] 188 (32,7)	1,10 [0,90; 1,33]; 0,350
Schmerzen [Arm / Schulter]	608	7,2 [5,6; 11,7] 234 (38,5)	576	7,7 [5,2; n. b.] 179 (31,1)	1,01 [0,83; 1,24]; 0,901
Schmerzen [andere]	607	3,8 [3,1; 5,1] 283 (46,6)	571	4,1 [2,9; 4,7] 245 (42,9)	0,91 [0,76; 1,09]; 0,313

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
körperliche Funktion	609	2,9 [2,4; 4,0] 321 (52,7)	577	2,9 [2,4; 3,2] 297 (51,5)	0,86 [0,73; 1,02]; 0,080
emotionale Funktion	609	6,9 [4,9; 10,6] 258 (42,4)	575	5,1 [4,2; 8,6] 213 (37,0)	0,90 [0,74; 1,09]; 0,267
kognitive Funktion	609	3,5 [2,9; 4,3] 301 (49,4)	575	3,6 [2,9; 4,7] 248 (43,1)	1,01 [0,85; 1,20]; 0,925
soziale Funktion	608	3,5 [2,8; 4,4] 307 (50,5)	575	2,6 [2,1; 3,0] 287 (49,9)	0,86 [0,73; 1,02]; 0,075
globaler Gesundheitsstatus	609	2,8 [2,2; 3,1] 345 (56,7)	575	2,4 [2,1; 2,9] 296 (51,5)	0,92 [0,78; 1,08]; 0,295
Rollenfunktion	608	2,1 [1,6; 2,6] 367 (60,4)	576	2,1 [1,6; 2,2] 343 (59,5)	0,87 [0,74; 1,01]; 0,068
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	609	k. A. 574 (94,3)	578	k. A. 557 (96,4)	-
SUE	609	k. A. 195 (32,0)	578	k. A. 180 (31,1)	0,75 [0,61; 0,92]; 0,007 ^c
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	609	k. A. 243 (39,9)	578	k. A. 322 (55,7)	0,41 [0,34; 0,49]; < 0,001 ^c
		N Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert^d
Abbruch wegen UE	609	48 (7,9)	578	106 (18,3)	0,43 [0,31; 0,59]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^d
Nebenwirkungen					
spezifische UE					
immunvermittelte UE			keine verwertbaren Daten		
immunvermittelte SUE			keine verwertbaren Daten		
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	609	38 (6,2)	578	6 (1,0)	6,01 [2,56; 14,11]; < 0,001
Pneumonie (SUE)	609	19 (3,1)	578	34 (5,9)	0,53 [0,31; 0,92]; 0,022
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)	609	64 (10,5)	578	31 (5,4)	1,96 [1,30; 2,96]; 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3, SOC)	609	24 (3,9)	578	160 (27,7)	0,14 [0,09; 0,22]; < 0,001
- darin enthalten: febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3, PT)	609	1 (0,2)	578	62 (10,7)	0,02 [0,00; 0,11]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CTCAE-Grad ≥ 3)	609	25 (4,1)	578	41 (7,1)	0,58 [0,36; 0,94]; 0,025
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	609	29 (4,8)	578	12 (2,1)	2,29 [1,18; 4,45]; 0,012
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Alopezie	609	k. A. 3 (0,5)	578	k. A. 204 (35,3)	0,01 [0,00; 0,03]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

<p>a: Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; sofern nicht anders gekennzeichnet jeweils stratifiziert nach PD-L1-Status, Anzahl der Chemotherapien (1 vs. 2) und Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial)</p> <p>b: Zeit bis zur Verschlechterung ist operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Zunahme des jeweiligen Scores vom Ausgangswert um mindestens 10 Punkte. Um als Verschlechterung gewertet zu werden, musste der Anstieg des Scores entweder über mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen bestehen oder einem initialen Anstieg folgte das Versterben der Patientin oder des Patienten innerhalb von 3 Wochen.</p> <p>c: Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert</p> <p>d: Eigene Berechnung von Effekt RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [5]]).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lungenkrebs 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Aus den vorliegenden Daten können für das Gesamtüberleben auf Basis der Gesamtpopulation maximal Hinweise, für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie OAK ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel.

Für diesen Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status (TC3 oder IC3 gegenüber TC0/1/2 und IC0/1/2) vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Docetaxel, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU insofern ab, als er für den Endpunkt Gesamtmortalität einen Beleg für einen Zusatznutzen basierend auf der primären Analysepopulation (N = 850) und dem primären Datenschnitt (07.07.2016) für die Gesamtpopulation unabhängig vom PD-L1-Status ableitet.

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zeigen.

Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Alopezie

Für die Endpunkte Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel.

Für die Endpunkte Schmerzen (Brust) und periphere Neuropathie liegt zudem jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie vor. Da die Effektmodifikation für dieses Merkmal für verschiedene Endpunkte (einschließlich der Funktionsskalen zur Lebensqualität) keinen konsistenten Vor- oder Nachteil für eine Behandlung in einer Subgruppe zeigt, wird es für die Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2.4).

Aufgrund der Größe des Effektes und der Anzahl an beobachteten Ereignisse für den Endpunkt Alopezie wird die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes auf einen Hinweis heraufgestuft. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel, für die übrigen 5 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab.

Der pU hat auf Basis der primären Analysepopulation und des primären Datenschnitts der Studie OAK jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen für diese Endpunkte ableitet.

Diarrhö, Appetitverlust

Für die Endpunkte Diarrhö und Appetitverlust zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel.

Für beide Endpunkte liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich für Patientinnen und Patienten sowohl mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) als auch mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Die Effektmodifikation schlägt sich aber in einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nieder (siehe Abschnitt 2.3.4.1).

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der primären Analysepopulation und des primären Datenschnitts der Studie OAK für den Endpunkt Diarrhö einen Beleg für einen Zusatznutzen von Atezolizumab für die Gesamtpopulation und für den Endpunkt Appetitverlust keinen Zusatznutzen ableitet.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für diesen Endpunkt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt nicht mit der Einschätzung des pU überein, der auf Basis der primären Analysepopulation und des primären Datenschnitts der Studie OAK für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Docetaxel ableitet.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für keine weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keine weiteren Endpunkte der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU auf Basis der primären Analysepopulation und des primären Datenschnitts der Studie OAK überein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für keine der oben genannten Skalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte körperliche Funktion und globaler Gesundheitsstatus liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie vor. Da die Effektmodifikation für dieses Merkmal für verschiedene Endpunkte (einschließlich der Funktionsskalen zur Lebensqualität) keinen konsistenten Vor- oder Nachteil für eine Behandlung in einer Subgruppe zeigt, wird es für die Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Damit gibt es für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU auf Basis der primären Analysepopulation und des primären Datenschnitts der Studie OAK überein.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Atezolizumab.

Für den Endpunkt SUE zeigt sich zudem eine Effektmodifikation durch die Merkmale PD-L1-Status und Alter. Wie in Abschnitt 2.3.2.4 dargestellt, wird in dieser Situation das Merkmal Alter nicht weiter betrachtet. Für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel; ein geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation nicht betrachtet und für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Atezolizumab für die Gesamtpopulation ableitet.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Der pU leitet für beide Endpunkte einen Beleg für einen Zusatznutzen ab.

Spezifische UE

Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Aufgrund der Größe des Effektes und der Anzahl an beobachteten Ereignissen wird die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes auf einen Hinweis heraufgestuft. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Weitere spezifische UE

Für die weiteren ausgewählten spezifischen UE-Endpunkte Alopezie, Pneumonie, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, febrile Neutropenie und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Aufgrund der Größe der Effekte und der Anzahl an beobachteten Ereignissen für die UE-Endpunkte Alopezie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (einschließlich des PT febrile Neutropenien), wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte jeweils auf einen Hinweis heraufgestuft. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Für die übrigen 2 Endpunkte gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab.

Der pU zieht diese Endpunkte in seiner Bewertung nicht heran.

Für die spezifischen UE-Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Der pU zieht diese Endpunkte ebenfalls in seiner Bewertung nicht heran.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Ethnie (weiß, asiatisch, andere)
- Raucherstatus (Nieraucher, aktiv / früher)
- Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial)

- Hirnmetastasen (ja / nein)
- PD-L1-Status (TC3 oder IC3, TC0/1/2 und IC0/1/2)

Der pU legt die Subgruppenanalysen in seinem Dossier Subgruppenanalysen zu den meisten Endpunkten und für die verschiedenen Datenschnitte und Populationen vor, Subgruppenanalysen für die bewertungsrelevante sekundäre Analysepopulation und den sekundären Datenschnitt der OAK-Studie lassen sich dabei zusätzlichen Analysen in Modul 5 des Dossiers entnehmen.

Nachfolgend werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Umgang mit Subgruppenanalysen in der vorliegenden Bewertungssituation

Innerhalb der Endpunktkategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden aufgrund der großen Menge von Endpunkten, Interaktionen nur dann nachfolgend dargestellt, wenn sich für ein Subgruppenmerkmal innerhalb einer Endpunktkategorie für mindestens 2 Endpunkte eine Effektmodifikation zeigt.

PD-L1-Status als relevanter Effektmodifikator

Der pU hat mit seinem Dossier insgesamt 8 verschiedenen Operationalisierungen des PD-L1-Status als Subgruppenmerkmal vorgelegt, die sowohl den TC-Level als auch den IC-Level einzeln betrachten sowie Kombinationen aus TC und IC-Level (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Da sich im Studienverlauf herausstellte, dass neben der PD-L1-Expression auf den Immunzellen (IC) auch die der Tumorzellen (TC) eine Rolle spielt, ist es inhaltlich sinnvoll eine Kombination beider Merkmale als Subgruppenmerkmal heranzuziehen. Kombinierte Subgruppenanalysen für die Subgruppen TC3 oder IC3 (PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen oder ≥ 10 % der Immunzellen), TC2/3 oder IC2/3 (PD-L1-Expression ≥ 5 % der Tumorzellen oder ≥ 5 % der Immunzellen) sowie TC1/2/3 oder IC1/2/3 (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen oder ≥ 1 % der Immunzellen) waren zudem gemäß statistischem Analyseplan vorgesehen. Aus der Betrachtung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird deutlich, dass der PD-L1-Status für diesen Endpunkt relevant ist (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Subgruppe PD-L1-Status (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
OAK						
Mortalität						
PD-L1-Status^a						
TC3 oder IC3	88	20,5 [16,3; 30,2] 51 (58,0)	85	9,7 [7,9; 11,6] 65 (76,5)	0,48 [0,33; 0,69]	< 0,001
TC0/1/2 und IC0/1/2	517	12,3 [10,2; 14,0] 368 (71,2)	523	9,8 [8,7; 11,5] 374 (71,5)	0,87 [0,76; 1,01]	0,064
unbekannt	8	14,3 [8,5; n. b.] 5 (62,5)	4	9,7 [8,4; 10,9] 2 (50,0)	0,33 [0,05; 2,05]	0,214
					Interaktion:	0,004 ^b
TC2/3 oder IC2/3	167	16,3 [13,5; 19,9] 107 (64,1)	182	11,4 [9,3; 12,9] 128 (70,3)	0,68 [0,52; 0,88]	
TC0/1 und IC0/1	437	11,8 [10,1; 14,0] 312 (71,4)	425	9,3 [8,2; 11,0] 310 (72,9)	0,86 [0,73; 1,00]	
unbekannt	9	15,7 [11,3; n. b.] 5 (55,6)	5	8,4 [6,9; 10,9] 3 (60,0)	0,15 [0,02; 0,91]	
					Interaktion:	0,154 ^b
TC1/2/3 oder IC1/2/3	346	14,3 [12,4; 16,6] 231 (66,8)	337	10,8 [9,3; 12,0] 234 (69,4)	0,77 [0,64; 0,92]	
TC0 und IC0	260	11,8 [9,9; 14,1] 188 (72,3)	271	8,9 [7,9; 11,3] 204 (75,3)	0,84 [0,69; 1,03]	
unbekannt	7	11,3 [8,5; n. b.] 5 (71,4)	4	8,4 [6,9; 10,9] 3 (75,0)	0,29 [0,06; 1,48]	
					Interaktion:	0,498 ^b
a: Die verschiedenen Operationalisierungen entsprechen den präspezifizierten Analysen des pU.						
b: p-Wert: Likelihood-Ratio-Test in einer unstratifizierten Analyse mittels des Cox-Proportional-Hazards-Modells						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; IC: Immunzelle; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; vs.: versus						

In der Subgruppe mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3) zeigt sich ein großer Effekt beim Gesamtüberleben von Atezolizumab sowie eine Effektmodifikation dieser Subgruppe mit der

Subgruppe mit niedrigerem Status (TC0/1/2 und IC0/1/2). Aus den in der Tabelle dargestellten Ergebnissen wird deutlich, dass der beobachtete Effekt kleiner wird, wenn Patientinnen und Patienten der Gruppe mit höchstem PD-L1-Status (TC3 oder IC3) mit denen eines mittleren PD-L1-Status (TC1/2 und IC1/2) zusammengefasst werden. Die deutlichste Änderung zeigt sich bereits beim Einschluss der Patientinnen und Patienten mit TC2 oder IC2 (Abbildung 1). Umgekehrt bleibt der beobachtete Effekt praktisch unverändert, wenn die Patientengruppe mit niedrigstem PD-L1-Status (TC0 und IC0) Patienten mit der Patientengruppe mit einem mittleren Expressionsstatus (TC1/2 und IC1/2) zusammengefasst wird.

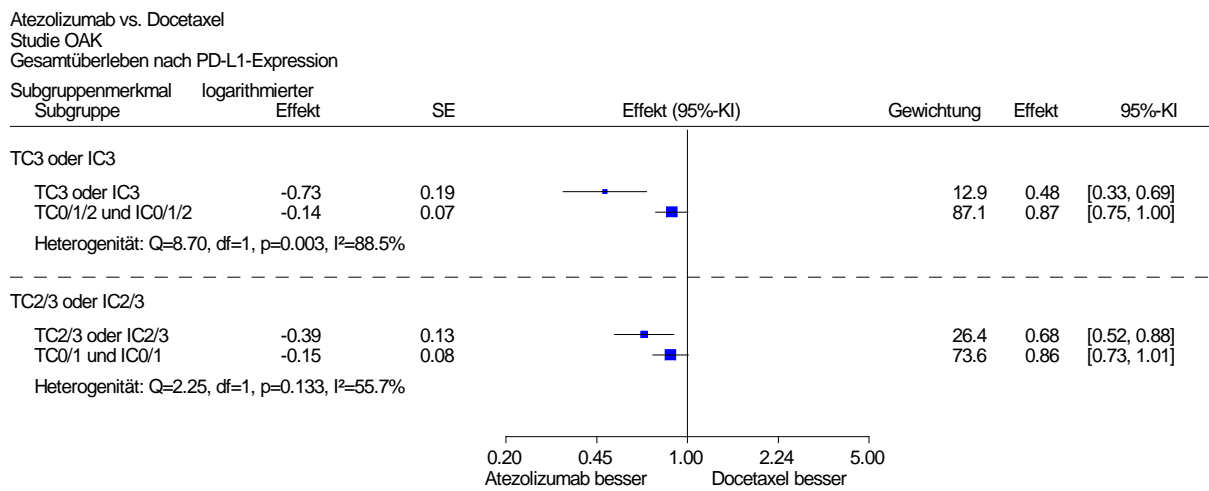


Abbildung 1: Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich Atezolizumab vs. Docetaxel

Insgesamt lässt sich damit aus den vorliegenden Analysen eine geeignete Grenze für dieses Subgruppenmerkmal von TC3 oder IC3 einerseits gegenüber TC0/1/2 und IC0/1/2 andererseits herleiten.

Für die Operationalisierung TC3 oder IC3 gegenüber TC0/1/2 und IC0/1/2 liegen zudem 4 relevante Interaktionen vor, sodass das Merkmal PD-L1-Status in der vorliegenden Bewertung bei Vorliegen einer Effektmodifikation für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18 fassen die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel in der Studie OAK zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
OAK						
Mortalität						
PD-L1-Status						
TC3 oder IC3	88	20,5 [16,3; 30,2] 51 (58,0)	85	9,7 [7,9; 11,6] 65 (76,5)	0,48 [0,33; 0,69]	< 0,001
TC0/1/2 und IC0/1/2	517	12,3 [10,2; 14,0] 368 (71,2)	523	9,8 [8,7; 11,5] 374 (71,5)	0,87 [0,76; 1,01]	0,064
unbekannt	8	14,3 [8,5; NE] 5 (62,5)	4	9,7 [8,4; 10,9] 2 (50,0)	0,33 [0,05; 2,05]	0,214
					Interaktion:	0,004 ^b
Nebenwirkungen						
SUE						
Alter						
< 65	334	k. A. 108 (32,3)	312	k. A. 78 (25,0)	1,00 [0,74; 1,35]	0,990
≥ 65	275	k. A. 87 (31,6)	266	k. A. 102 (38,3)	0,55 [0,41; 0,75]	< 0,001
					Interaktion:	0,007 ^b
PD-L1-Status						
TC3 oder IC3	88	k. A. 22 (25,0)	81	k. A. 34 (42,0)	0,29 [0,16; 0,53]	< 0,001
TC0/1/2 und IC0/1/2	513	k. A. 170 (33,1)	494	k. A. 146 (29,6)	0,86 [0,69; 1,09]	0,207
unbekannt	8	k. A. 3 (37,5)	3	k. A. k. A.	– ^a	0,540
					Interaktion:	0,002 ^b
a: Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar						
b: p-Wert: Likelihood-Ratio-Test in einer unstratifizierten Analyse mittels des Cox-Proportional-Hazards-Modells						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IC: Immunzelle; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; vs.: versus						

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
OAK						
Morbidity						
Symptomatik EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung						
Diarrhö						
PD-L1-Status						
TC3 oder IC3	89	17,0 [9,8; n. b.] 28 (31,5)	80	2,2 [1,5; 4,2] 39 (48,8)	0,29 [0,16; 0,54]	< 0,001
TC0/1/2 und IC0/1/2	513	10,9 [8,3; 16,6] 164 (32,0)	491	4,4 [4,0; 6,7] 180 (36,7)	0,65 [0,52; 0,81]	< 0,001
unbekannt	7	3,6 [2,4; n. b.] 3 (42,9)	3	0,8 [0,8; 0,9] 2 (66,7)	- ^a	0,225
					Interaktion:	0,017 ^b
Appetitverlust						
PD-L1-Status						
TC3 oder IC3	89	7,9 [6,2; 14,3] 38 (42,7)	80	2,8 [1,5; 4,0] 46 (57,5)	0,36 [0,22; 0,61]	< 0,001
TC0/1/2 und IC0/1/2	513	3,6 [2,8; 5,0] 259 (50,5)	493	3,5 [2,8; 4,3] 223 (45,2)	0,92 [0,76; 1,11]	0,367
unbekannt	7	1,5 [0,9; n. b.] 5 (71,4)	3	0,8 [0,8; 0,9] 2 (66,7)	- ^a	0,225
					Interaktion:	0,005 ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung						
Schmerzen (Brust)						
Histologie						
nicht plattenepithelial	448	15,2 [7,2; 21,9] 154 (34,4)	422	8,6 [5,8; n. b.] 134 (31,8)	0,85 [0,67; 1,09]	0,199
plattenepithelial	160	14,5 [11,9; n. b.] 44 (27,5)	153	3,5 [2,8; 4,7] 57 (37,3)	0,42 [0,27; 0,65]	< 0,001
					Interaktion:	0,004 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
OAK						
Morbidity						
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung						
Periphere Neuropathie						
Histologie						
nicht plattenepithelial	448	8,6 [6,4; 13,9] 162 (36,2)	422	3,0 [2,8; 3,5] 209 (49,5)	0,50 [0,41; 0,62]	< 0,001
plattenepithelial	160	4,9 [3,6; 7,2] 70 (43,8)	154	3,3 [2,8; 4,4] 60 (39,0)	0,82 [0,57; 1,18]	0,286
					Interaktion:	0,025 ^b
a: Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar						
b: Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; sofern nicht anders gekennzeichnet jeweils stratifiziert nach PD-L1-Status, Anzahl der Chemotherapien (1 vs. 2) und Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial)						
EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; IC: Immunzelle; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; vs.: versus						

Tabelle 18: Subgruppen (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie	Atezolizumab		Docetaxel		Atezolizumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Studie OAK						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung						
Körperliche Funktion						
Histologie						
nicht plattenepithelial	449	2,8 [2,2; 4,1] 236 (52,6)	422	3,1 [2,8; 3,7] 204 (48,3)	0,99 [0,81; 1,20]	0,882
plattenepithelial	160	3,4 [2,3; 4,9] 85 (53,1)	155	1,9 [1,5; 2,8] 93 (60,0)	0,60 [0,44; 0,83]	0,002
					Interaktion:	0,009 ^a
Globaler Gesundheitsstatus						
Histologie						
nicht plattenepithelial	449	2,4 [2,1; 2,9] 262 (58,4)	422	2,5 [2,1; 3,0] 221 (52,4)	1,01 [0,84; 1,22]	0,875
plattenepithelial	160	3,5 [2,8; 5,0] 83 (51,9)	153	2,3 [2,0; 3,1] 75 (49,0)	0,65 [0,46; 0,91]	0,013
					Interaktion:	0,024 ^a
a: Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; sofern nicht anders gekennzeichnet jeweils stratifiziert nach PD-L1-Status, Anzahl der Chemotherapien (1 vs. 2) und Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial)						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IC: Immunzelle; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich wie bereits dargestellt eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status.

Für Patientinnen und Patienten mit hoher Expression des PD-L1 (TC3 oder IC3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher Expression des PD-L1 (TC3 oder IC3) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedriger

PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel; ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf der primären Analysepopulation und dem primären Datenschnitt für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben ableitet. In dieser Datensituation identifiziert der pU keine relevante Effektmodifikation.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und PD-L1-Status. Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen liegen nicht vor. Da sich für das Merkmal PD-L1-Status für 4 Endpunkte eine konsistente Effektmodifikation zeigt, wird dieses Merkmal für die Bewertung herangezogen, während das Merkmal Alter nicht weiter betrachtet wird.

Für das Merkmal PD-L1-Status zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) nicht belegt.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3). Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der keine relevanten Interaktionen für UE-Endpunkte identifiziert hat.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor. Für Patientinnen und Patienten sowohl mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) als auch mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab.

Daraus ergibt sich für beide Subgruppen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Die Effektmodifikation schlägt sich aber in einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nieder (siehe Abschnitt 2.3.4.1).

Auch für den Endpunkt Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor. Für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit unbekannter oder niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel; ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der basierend auf der primären Analysepopulation und dem primären Datenschnitt keine relevante Effektmodifikation für Endpunkte der Morbidität identifiziert hat.

Symptomatik (EORTC QLQ- LC13)

Für die Endpunkte Schmerzen (Brust) (Zeit bis zur Verschlechterung) und periphere Neuropathie (Zeit bis zur Verschlechterung) liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie vor. Diese sind nicht konsistent. So zeigt sich für den Endpunkt Schmerzen (Brust) für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie des Tumors ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab, nicht aber für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie. Für den Endpunkt periphere Neuropathie zeigt sich hingegen für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie des Tumors ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab, nicht aber für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie. Aufgrund der fehlenden Konsistenz der Ergebnisse, werden diese für die Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter betrachtet.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für diese beiden Endpunkte basierend auf der primären Analysepopulation und dem primären Datenschnitt ebenfalls keine subgruppenspezifischen Aussagen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung) und Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung) liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie vor. Für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie des Tumors zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Atezolizumab. Da bei den Endpunkten zur Symptomatik die Richtung der Effektmodifikation nicht konsistent war, werden auch die beobachteten Effektmodifikationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für das Merkmal Histologie nicht weiter betrachtet.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der basierend auf der primären Analysepopulation und dem primären Datenschnitt keine subgruppenspezifischen Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ableitet.

2.3.3 Abschätzung des Einflusses der POPLAR-Studie auf das Ergebnis der Nutzenbewertung

Wie in Abschnitt 2.3.1 dargestellt, hat der pU die ebenfalls für die vorliegende Fragestellung relevante Studie POPLAR weder in den Studienpool eingeschlossen noch alle für die Nutzenbewertung relevanten Daten zu dieser Studie im Dossier vorgelegt. Seine Aussagen zum Zusatznutzen hat der pU ausschließlich auf die Daten der Studie OAK bezogen. Diese umfasst mit 81 % den deutlich größeren Anteil der für die Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten. Nachfolgend wird der Einfluss der Ergebnisse der Studie POPLAR auf das Ergebnis der Nutzenbewertung auf Basis der vorhandenen Daten qualitativ abgeschätzt.

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation der Studie POPLAR ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab (Datenschnitt: 08.05.2015, HR: 0,73; 95 %-KI: [0,53; 0,99]; $p = 0,040$) gegenüber der Behandlung mit Docetaxel. Wie in der OAK-Studie zeigt sich ein deutlich größerer Effekt in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3); HR: 0,49; 95 %-KI: [0,22; 1,07]; $p = 0,068$). Bei deutlich geringerer Patientenzahl als in der OAK-Studie sind die Effektschätzer beider Studien konsistent. Vor diesem Hintergrund lässt sich ausschließen, dass der in der OAK-Studie gefundene Vorteil von Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status durch die Daten aus der POPLAR-Studie infrage gestellt wird. Vielmehr bestätigen die Daten die in der Studie OAK beobachteten Effekte und deren Ausmaß.

Nebenwirkungen – SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Studie POPLAR liegen keine Ereigniszeitanalysen für die UE-Endpunkte vor. Aus den vorliegenden naiven Häufigkeiten zu SUE, schweren UE und Abbrüchen wegen UE lassen sich jedoch keine Indizien finden, die die gefundenen Effekte grundsätzlich infrage stellen würden. Allerdings ist die Größe der Effekte mangels zeitadjustierter Analysen unklar.

Ergebnissicherheit

Die qualitative Betrachtung einzelner Endpunkte der POPLAR-Studie zeigt, dass die Ergebnisse der OAK-Studie nicht grundsätzlich infrage gestellt werden. Die Einschätzung der Ergebnissicherheit ändert sich aufgrund der Unvollständigkeit der Daten der POPLAR-Studie

jedoch hierdurch nicht. Offen bleibt, ob bei vollständiger Datenlage einschließlich metaanalytischer Zusammenfassung der beiden Studien OAK und POPLAR eine höhere Ergebnissicherheit vorläge.

2.3.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist) auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene muss für Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptome) und Nebenwirkungen jeweils der Schweregrad bestimmt werden. Dieser ergibt sich für einzelne Endpunkte unmittelbar durch ihre jeweilige Operationalisierung (schwere UE und schwerwiegende UE). dieser Kategorien unmittelbar. Für einzelne Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie die Endpunkte der Morbidität (Symptome) ergibt sich der Schweregrad nicht direkt aus der Operationalisierung und muss in der vorliegenden Studiensituation bestimmt werden.

Der Schweregrad der Symptome Diarrhö, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie des EORTC QLQ-C30 beziehungsweise des EORTC QLQ-LC13 wurde anhand der in der Studie OAK beobachteten Ergebnisse nach CTCAE-Schweregrad zu UE beurteilt. Die aufgetretenen UE waren überwiegend nicht schwer (CTCAE-Grade 1 und 2). Daher werden die Symptome der Kategorie „nicht schwerwiegend“ zugeordnet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE betrifft der Anteil von Abbrüchen aufgrund eines SUE 47 % und damit weniger als die Hälfte der Abbrüche. Der Endpunkt wird daher ebenfalls der Kategorie „nicht schwerwiegend“ zugeordnet.

Die nachfolgende Tabelle 19 beschreibt für Fragestellung 1 das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf der in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Datenlage der Studie OAK.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Docetaxel

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
PD-L1-Status		
TC3 oder IC3	Median: 20,5 vs. 9,7 Monate HR: 0,48 [0,33; 0,69]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
TC0/1/2 und IC0/1/2	Median: 12,3 vs. 9,8 Monate HR: 0,87 [0,76; 1,01]; p = 0,064	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Übelkeit und Erbrechen	Median: 6,9 vs. 4,4 Monate HR: 0,83 [0,69; 0,999]; p = 0,049	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Diarrhö		
PD-L1-Status		
TC3 oder IC3	Median: 17,0 vs. 2,2 Monate HR: 0,29 [0,16; 0,54]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
TC0/1/2 und IC0/1/2	Median: 10,9 vs. 4,4 Monate HR: 0,65 [0,52; 0,81]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Appetitverlust PD-L1-Status TC3 oder IC3	Median: 7,9 vs. 2,8 Monate HR: 0,36 [0,22; 0,61]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
TC0/1/2 und IC0/1/2	Median: 3,6 vs. 3,5 Monate HR: 0,92 [0,76; 1,11]; p: = 0,367	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 4,6 vs. 3,8 Monate HR: 0,93 [0,77; 1,11]; p = 0,407	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 1,4 vs. 1,4 Monate HR: 0,92 [0,80; 1,07]; p = 0,272	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 4,9 vs. 4,7 Monate HR: 1,00 [0,84; 1,21]; p = 0,959	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 2,8 vs. 2,8 Monate HR: 0,88 [0,75; 1,03]; p = 0,130	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: 5,0 vs. 4,9 Monate HR: 1,03 [0,86; 1,24]; p = 0,740	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Bluthusten	Median: n. e. vs. 25,1 Monate HR: 0,64 [0,48; 0,87]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen (Brust)	Median: 15,2 vs. 6,4 Monate HR: 0,72 [0,59; 0,89]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Mundschmerzen	Median: 16,6 vs. 4,2 Monate HR: 0,45 [0,37; 0,56]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schluckbeschwerden	Median: 15,7 vs. 8,6 Monate HR: 0,69 [0,56; 0,86]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Periphere Neuropathie	Median: 7,0 vs. 3,0 Monate HR: 0,57 [0,47; 0,68]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Alopezie	Median: n. e. vs. 0,8 Monate HR: 0,06 [0,05; 0,08]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^e	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	Median: 1,7 vs. 1,9 Monate HR: 0,96 [0,82; 1,11]; p = 0,570	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	Median: 5,5 vs. 6,0 Monate HR: 1,10 [0,90; 1,33]; p = 0,350	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: 7,2 vs. 7,7 Monate HR: 1,01 [0,83; 1,24]; p = 0,901	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	Median: 3,8 vs. 4,1 Monate HR: 0,91 [0,76; 1,09]; p = 0,313	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
körperliche Funktion	Median: 2,9 vs. 2,9 Monate HR: 0,86 [0,73; 1,02]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 6,9 vs. 5,1 Monate HR: 0,90 [0,74; 1,09]; p = 0,267	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 3,5 vs. 3,6 Monate HR: 1,01 [0,85; 1,20]; p = 0,925	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
soziale Funktion	Median: 3,5 vs. 2,6 Monate HR: 0,86 [0,73; 1,02]; p = 0,075	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
globaler Gesundheitszustand	Median: 2,8 vs. 2,4 Monate HR: 0,92 [0,78; 1,08]; p = 0,295	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 2,1 vs. 2,1 Monate HR: 0,87 [0,74; 1,01]; p = 0,068	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE PD-L1-Status TC3 oder IC3	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,29 [0,16; 0,53]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
TC0/1/2 und IC0/1/2	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,86 [0,69; 1,09]; p: = 0,207	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,41 [0,34; 0,49]; p: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	Ereignisanteil: 7,9 % vs. 18,3 % RR: 0,43 [0,31; 0,59]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Spezifische UE		
immunvermittelte UE	keine verwertbaren Daten	
immunvermittelte SUE	keine verwertbaren Daten	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ereignisanteil: 6,2 % vs. 1,0 % RR: 6,01 [2,56; 14,11]; p < 0,001 RR: 0,17 [0,07; 0,39] ^f Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^e	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Alopezie	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,01 [0,00; 0,03]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^e	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pneumonie	Ereignisanteil: 3,1 % vs. 5,9 % RR: 0,53 [0,31; 0,92]; p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 \leq KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Ereignisanteil: 10,5 % vs. 5,4 % RR: 1,96 [1,30; 2,96]; p = 0,001 RR: 0,51 [0,34; 0,77] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	Ereignisanteil: 3,9 % vs. 27,7 % RR: 0,14 [0,09; 0,22]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^e	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
darin enthalten: febrile Neutropenie (PT)	Ereignisanteil: 0,2 % vs. 10,7 % RR: 0,02 [0,00; 0,11]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^e	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Ereignisanteil: 4,1 % vs. 7,1 % RR: 0,58 [0,36; 0,94]; p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 \leq KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Ereignisanteil: 4,8 % vs. 2,1 % RR: 2,29 [1,18; 4,45]; p = 0,012 RR: 0,44 [0,22; 0,85] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Die Ergebnisse stammen aus der Studie OAK, die ebenfalls relevante Studie POPLAR hat der pU in seinem Studienpool nicht berücksichtigt.		
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung ist operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Zunahme des jeweiligen Scores vom Ausgangswert um mindestens 10 Punkte. Um als Verschlechterung gewertet zu werden, musste der Anstieg des Scores entweder über mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen bestehen oder einem initialen Anstieg folgte das Versterben der Patientin oder des Patienten innerhalb von 3 Wochen.</p> <p>d: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>e: Aufgrund der Größe des Effekts und der Anzahl an beobachteten Ereignissen wird die Ergebnissicherheit als hoch angesehen.</p> <p>f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IC: Immunzelle; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TC: Tumorzelle; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Da der PD-L1-Status einen relevanten, über mehrere Endpunkte konsistenten Effektmodifikator darstellt, wird nachfolgend die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten mit hohem bzw. niedrigem PD-L1-Status getrennt abgeleitet.

Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3)

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel – Subgruppe Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (darunter Diarrhö, Appetitverlust, Mundschmerzen, periphere Neuropathie) ▪ Symptome: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (darunter Alopezie) ▪ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (darunter Bluthusten, Schmerzen [Brust], Schluckbeschwerden)	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ spezifische UE: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [SOC], darin enthalten febrile Neutropenien [PT]) ▪ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (darunter Pneumonie, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes)	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen)
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Spezifische UE: Hinweis für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter Alopezie)	–
Die zugrunde liegenden Ergebnisse stammen aus der Studie OAK, die ebenfalls relevante Studie POPLAR hat der pU in seinem Studienpool nicht berücksichtigt.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IC: Immunzelle; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse; TC: Tumorzelle; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3) überwiegend positive Effekte für Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Zudem zeigen sich im Bereich der Symptomatik für mehrere Endpunkte Anhaltspunkte bzw. einen Hinweis auf einen geringen oder beträchtlichen Zusatznutzen.

Auch im Bereich der Nebenwirkungen überwiegen die positiven Effekte. Unter anderem zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] insgesamt jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes. Bei den spezifischen UE gibt es sowohl positive (u. a. febrile Neutropenien) als auch negative Effekte (u. a. immunvermittelte schwere UE) von teilweise erheblichem Ausmaß. In der Gesamtschau stellen die negativen Effekte aufgrund der Vielzahl und der Größe der positiven Effekte, die sich über mehrere Kategorien erstrecken, weder den Zusatznutzen generell noch das Ausmaß des Zusatznutzens infrage. Auf Basis der Ergebnisse der OAK-Studie lässt sich daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Atezolizumab ableiten.

Bei der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen muss in der vorliegenden Situation zusätzlich berücksichtigt werden, ob die Ergebnisse der POPLAR-Studie das Ausmaß des Zusatznutzens relevant beeinflussen könnten. Wie in Abschnitt 2.3.3 dargestellt, stützen die Ergebnisse der POPLAR-Studie zum Gesamtüberleben den Effekt der OAK-Studie. Die UE-Daten sind zwar unvollständig, die qualitative Betrachtung stellt die Ergebnisse der OAK-Studie jedoch nicht grundsätzlich in Frage. Für Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3) leitet sich daher insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel ab.

Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 und IC0/1/2)

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel – Subgruppe mit Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 und IC0/1/2)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (darunter Mundschmerzen, periphere Neuropathie) ▪ Symptome: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (darunter Alopezie) ▪ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (darunter Diarrhö, Bluthusten, Schmerzen [Brust], Schluckbeschwerden) 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ spezifische UE: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [SOC], darin enthalten febrile Neutropenien [PT]) ▪ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (darunter Pneumonie, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes) 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen)
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Spezifische UE: Hinweis für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter Alopezie) 	–
Die zugrunde liegenden Ergebnisse stammen aus der Studie OAK, die ebenfalls relevante Studie POPLAR hat der pU in seinem Studienpool nicht berücksichtigt.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IC: Immunzelle; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TC: Tumorzelle; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich auch für Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 und IC0/1/2) positive und negative Effekte für Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Für die Patientengruppe mit niedrigem PD-L1-Status zeigen sich zwar ebenfalls überwiegend positive Effekte. Allerdings gibt es zum einen keinen Nachweis für einen Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben. Zum anderen sind die Effekte in den Kategorien Symptome und UE entweder nicht sichtbar (z. B. bei SUE) oder geringer ausgeprägt (z. B. Diarrhö). Angesichts der fehlenden Daten der POPLAR-Studie wird damit der Zusatznutzen zwar nicht grundsätzlich infrage gestellt, er ist jedoch in der vorliegenden Datensituation für die Patientengruppe mit niedrigem PD-L1-Status nicht quantifizierbar.

Für die Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 und IC0/1/2) leitet sich daher insgesamt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel ab.

2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie OAK

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-Pd-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.10.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003331-30.

Hoffmann-La Roche. A study of atezolizumab compared with docetaxel in participants with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have failed platinum-containing therapy (OAK): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.07.2017 [Zugriff: 19.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008227>.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (OAK): study GO28915; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (OAK): study GO28915; protocol amendment 7 [unveröffentlicht]. 2016.

Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (OAK): study GO28915; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (OAK): study GO28915; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255-265.

Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J et al. Erratum: atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK); a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10077): e5.

Studie POPLAR

F. Hoffmann-La Roche. A phase II, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-Pd-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after platinum failure [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.10.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001142-34.

Hoffmann-La Roche. A randomized phase 2 study of atezolizumab (an engineered anti-PDL1 antibody) compared with docetaxel in participants with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have failed platinum therapy: "POPLAR"; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.08.2017 [Zugriff: 19.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01903993>.

F. Hoffmann-La Roche. A phase II, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after platinum failure: study GO28753; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2015.

F. Hoffmann-La Roche. A phase II, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after platinum failure: study GO28753; protocol amendment 8 [unveröffentlicht]. 2016.

Hoffmann-La Roche. A phase II, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of MPDL3280A (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after platinum failure: study GO28753; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

F. Hoffmann-La Roche. A phase II, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of Atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after platinum failure: study GO28753; supplemental results report [unveröffentlicht]. 2016.

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanz M, Vansteenkiste J, Mazieres J et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-1846.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 13.07.2017)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 13.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 13.07.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 04.10.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Fragestellung 2 identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 22 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 22: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist ^c	Docetaxel, Pemetrexed^d oder Nivolumab	Patientinnen und Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hohem PD-L1-Status (TC 3 oder IC3): Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ▪ niedrigem PD-L1-Status (TC 0/1/2 und IC0/1/2): Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^c	Best supportive Care ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASL1, UIC2), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert

c: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben

d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

e: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzelle; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzelle

Diese Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens weicht von der Einschätzung des pU ab, der für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, einen Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen für Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel ableitet.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, können laut pU keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, wobei Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positivem Tumor auch eine zielgerichtete Therapie erhalten haben sollten, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- für Patientinnen und Patienten für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist: Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
- für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist: Best supportive Care.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt für die erstgenannte Gruppe Docetaxel aus den verschiedenen Optionen aus.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zu bewerten. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit und auf Basis von RCT erfolgen.

Der pU unterscheidet zwischen 2 Patientenpopulationen: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, und Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen (siehe Abschnitt 2.2).

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Population

Laut Zulassung sollten die Patientinnen und Patienten deren Tumor eine aktivierende EGFR-Mutation aufweist oder ALK-positiv ist, bereits vor der Therapie mit Atezolizumab eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. Diese Anforderung hat der pU bei seinen Ein- und Ausschlusskriterien nicht festgelegt. Dieses Vorgehen ist zunächst ohne weitere Konsequenz für die vorliegende Bewertung, da es nicht zu einer Beschränkung des Studienpools führt. Vom pU eingeschlossenen Studien werden jedoch darauf geprüft, ob sie diese Anforderungen der Zulassung erfüllen.

Intervention

Der pU benennt in den Ein- und Ausschlusskriterien, dass der Einsatz des Wirkstoffes Atezolizumab gemäß deutschem Zulassungsstatus im Indikationsgebiet NSCLC erfolgen soll und benennt in diesem Zusammenhang die zugelassene Dosierung und Formulierung. Dem Kriterium des pU, dass der Einsatz von Atezolizumab gemäß Zulassung erfolgen soll, wird gefolgt. Insbesondere für das Kriterium „Formulierung“ muss jedoch in der jeweiligen Studiensituation geprüft werden, ob es sich um inhaltlich relevante Abweichungen handelt, sodass die Studie für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden kann. In der vorliegenden Situation einer parenteralen Applikationsform wäre es beispielsweise unerheblich, wenn eine abweichende Ausgangskonzentration nach Zubereitung zur Infusion in ihrer Zusammensetzung der in der Fachinformation beschriebenen Infusionslösung entspräche.

Der pU schließt mit der Begründung einer abweichenden Formulierung die Phase-II-Studie POPLAR zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel aus seiner Bewertung aus. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.6.2.3.2 und 2.3.1).

Vergleichstherapie

Der pU hat zwar in Modul 3A angegeben, für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, Docetaxel als Vergleichstherapie aus den Optionen des G-BA auszuwählen, schränkt aber seine Fragestellung bzw. seine Ein- und Ausschlusskriterien nicht auf diese Auswahl ein. Das Vorgehen des pU ist aber ohne Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, Informationen zu den eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14) zu beschreiben. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie OAK anhand folgender Patientencharakteristika zu beschreiben:

- Demografische und allgemeine Charakteristika: Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, Raucherstatus, Behandlungsdauer
- Krankheitscharakteristika: ECOG-PS, Histologie, Therapielinie, aktueller Krankheitsstatus, Ausmaß der Metastasierung, EGFR-Mutationsstatus, ALK-Translokationsstatus, Kirsten Rat Sarcoma-Gen (KRAS)-Mutationsstatus, PD-L1-Expressionsstatus

Diese Charakteristika sind zur Beschreibung der Population adäquat. Dem Dossier lassen sich jedoch für den für die vorliegende Bewertung relevanten Datenschnitt der Studie OAK (23.01.2017) keine Angaben zur Anzahl der Therapie- bzw. Studienabbrecher entnehmen.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) beschreibt er die verwendeten Effektmaße und ihre Berechnung. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Metaanalysen

Da der pU im Dossier nur 1 Studie als relevant identifiziert, hat er auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Der pU führt an, für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und LC13 und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 sowohl stratifizierte als auch unstratifizierte Analysen durchgeführt zu haben. Für die vorliegende Bewertung werden, sofern vorhanden, primär die stratifizierten Analysen herangezogen. Die unstratifizierten Analysen stellen in diesen Fällen die dargestellten Ergebnisse nicht in Frage und werden im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Falls stratifizierte Analysen nicht vorliegen, wie beispielsweise bei den Subgruppenanalysen, werden die unstratifizierten Analysen herangezogen.

Bei den weiteren Sensitivitätsanalysen handelt es sich nicht um methodische Faktoren, sondern um verschiedene Patientenpopulationen bzw. Datenschnitte. Zum Umgang damit siehe Abschnitte 2.3.1.2, 2.6.2.3.2 und 2.6.2.4.3.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.2 und 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben. Der Methodik zur statistischen Analyse des Interaktionstests wird gefolgt. Jedoch wird nicht dem Vorgehen des pU bei der Bewertung der statistisch signifikanten Interaktionen gefolgt. Der pU schätzt für jedes Merkmal in Abhängigkeit von der Anzahl der berücksichtigten Endpunkte die Anzahl der unter der Nullhypothese zu erwartenden statistisch signifikanten Ergebnisse. Im Weiteren betrachtet der pU nur die Merkmale, bei denen eine höhere Anzahl an statistisch signifikanten Ergebnisse beobachtet wurde. Dieses Vorgehen ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht. So verzichtet der pU beispielsweise für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status auf eine inhaltliche Betrachtung, welche Operationalisierung für das kombinierte Subgruppenmerkmal (TC und IC) sinnvoll ist und

betrachtet nur eine der Operationalisierungen (TC1/2/3 oder IC1/2/3 vs. TC0 und IC0). Darüber hinaus wendet er dann einen Algorithmus an, um Multiplizitätsproblemen zu begegnen. Ein derartiges Vorgehen ausschließlich für einen Teil der Analysen (hier Subgruppenanalysen) anzuwenden ist jedoch nicht konsistent. Die vorliegende Bewertung weicht sowohl bei der Auswahl der Subgruppenmerkmale als auch die Auswahl der berücksichtigten Ergebnisse vom Vorgehen des pU ab. Weitere Erläuterungen hierzu finden sich in den Abschnitten 2.3.2.4 und 2.6.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel (Fragestellung 1) selektiert der pU die für die vorliegende Bewertung relevante RCT OAK. Er schließt eine weitere RCT POPLAR mit der Begründung aus, dass die Formulierung von Atezolizumab in

dieser Studie nicht der zugelassenen Formulierung entspräche. Abweichend von der Einschätzung des pU ist die Studie POPLAR relevant für die vorliegende Bewertung. Weitere Erläuterungen zur Studie POPLAR und ihrer Eignung für die vorliegende Fragestellung sowie den Konsequenzen für die vorliegende Bewertung finden sich in Abschnitt 2.3.1.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Basierend auf der Informationsbeschaffung des pU wie auch der eigenen Suche in Studienregistern wurde wie bereits beschrieben eine weitere RCT (POPLAR) identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist (Fragestellung1), legt der pU die relevante Studie OAK vor. Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte, direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel mit 1225 Patientinnen und Patienten.

Relevanz der Studie POPLAR für die vorliegende Bewertung

Neben der Studie OAK liegt im Anwendungsgebiet die Studie POPLAR vor. Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine offene, randomisierte Studie der Phase II zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel bei 287 Patientinnen und Patienten. Der pU hat diese Studie mit der Begründung ausgeschlossen, dass die Formulierung von Atezolizumab in der Studie nicht der zugelassenen Formulierung entspräche. Weitere Erklärungen, worin die Unterschiede der Formulierung bestehen und warum er diese als so relevant einstuft, dass diese Zulassungsstudie nicht herangezogen werden kann, gibt der pU nicht. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt, da die Unterschiede in der Formulierung der Ausgangslösung nicht zu relevanten Unterschieden bei der zur anzuwendenden Zubereitung der Infusionslösung führen (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Studie POPLAR ist daher für die vorliegende Bewertung relevant und der Studienpool des pU unvollständig.

Da der pU mit der Studie OAK den größten Teil der Evidenz (81 % der für die Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten) vorgelegt hat, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Bericht auf den Ergebnissen der Studie OAK. Sofern vorliegend werden Ergebnisse aus der POPLAR-Studie für einzelne Endpunkte qualitativ betrachtet, um einschätzen zu können, ob diese die Ergebnisse aus der OAK-Studie grundsätzlich infrage stellen (siehe Abschnitte 2.3.1.1 und 2.3.3).

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im Vergleich mit BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist (Fragestellung 2) hat der pU keine Studie identifiziert. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich ausschließlich auf Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist. Zudem beziehen sich die weiteren Angaben ausschließlich auf die vom pU eingeschlossene Studie OAK.

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Der pU legt im Dossier Angaben zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie OAK für die Gesamtpopulation vor. Die Informationen zum Studiendesign sind weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden jedoch abweichend zum pU für alle Endpunkte die Angaben des 2. Datenschnitts vom 23.01.2017 für die sekundäre Analysepopulation herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie OAK auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da das Studienkollektiv größtenteils auf Daten weißer Patienten (71 %) beruhe. Zudem entsprechen die Studiencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Histologie, Treibermutationen und Metastasierung weitgehend Angaben aus Registern und Beobachtungsstudien.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie OAK auf Studienebene als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU zieht für die Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse der primären Analysepopulation zum Datenschnitt 07.07.2016 heran. Für die UE-Endpunkte betrachtet er die Ergebnisse der sekundären Analysepopulation zum Datenschnitt 23.01.2017. Der pU bezieht die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf diese Analysepopulationen und Datenschnitte. Davon abweichend werden für alle in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte die Ergebnisse der sekundären Analysepopulation zum Datenschnitt 23.01.2017 verwendet und ihr Verzerrungspotenzial bewertet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU für die von ihm herangezogenen Ergebnisse.

Der pU legt für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils gemessen über den EORTC QLQ-C30 sowie den EORTC QLQ-LC13, Auswertungen über die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor. Für diese Endpunkte ergibt sich aus mehreren Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial. Erstens liegt eine subjektive Endpunkterhebung bei einem offenen Studiendesign vor. Zweitens gibt es einen hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. einen großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) sowie einen im Studienverlauf sinkenden Rücklauf von Fragebögen. Drittens ergibt sich eine potenziell informative Zensierung. Die Fragebögen wurden bis zum Therapieabbruch (zuzüglich 30 Tage) aufgrund von Tod, Progression, Unverträglichkeit, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben. Trat zuvor kein Ereignis auf, wurde die Zeit bis zur Verschlechterung für die entsprechende Person zensiert. Für den Datenschnitt 23.01.2017 liegen keine Angaben zu den Gründen für einen Behandlungsabbruch vor. Für den Datenschnitt 07.07.2016 ist bekannt, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten die Behandlung wegen einer Progression abgebrochen hat (Atezolizumab: 73,6 %; Docetaxel: 65,1 %), der zweithäufigste Grund waren UE (Atezolizumab: 8,2 %; Docetaxel: 18,7 %). Es wird davon ausgegangen, dass sich die Anteile zum späteren Datenschnitt nicht relevant verändert haben. Damit ist die Behandlungsdauer und somit auch die Beobachtungsdauer für ein Ereignis direkt mit der radiologischen Progression verknüpft. Darüber hinaus besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Behandlungsabbruch und der Krankheitssymptomatik

beziehungsweise der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sodass für die Endpunkte eine potenziell informative Zensierung resultiert.

Der pU hat das Verzerrungspotenzial der von ihm herangezogenen Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls als hoch eingestuft; andere verzerrende Aspekte liegen seiner Ansicht nach nicht vor.

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen zu den SUE, den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie dem Endpunkt Alopezie werden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen und der sich daraus ergebenden Aspekte als potenziell hoch verzerrt bewertet. Für die Alopezie kommt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung hinzu.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung mit hoch bewertet.

Für die Endpunkte immunvermittelte schwere UE (erhoben beim Datenschnitt 07.07.2016) sowie die weiteren spezifischen UE wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse, die auf dem relativen Risiko beruhen, aufgrund des großen Unterschiedes in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (3,4 Monate) und dem Kontrollarm (2,1 Monate) bewertet. Bei den weiteren spezifischen UE kommt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung hinzu.

Der pU hatte die von ihm herangezogenen Ergebnisse aufgrund ihrer Objektivität als potenziell niedrig verzerrt angesehen; der pU hat keine anderen verzerrenden Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für die ebenfalls relevanten Endpunkte immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE wird nicht bewertet, weil für diese Endpunkte keine geeignete Operationalisierung vorliegt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller im Dossier beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und ausgeschlossen wurden.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie OAK war er definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS war in der Studie OAK operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der 1. Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte dabei auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 [7].

Der pU sieht das PFS als wichtig an, weil es gemäß EMA mit einer Verzögerung des Auftretens oder der Verschlechterung von Symptomen und dem Aufschub der Notwendigkeit einer Folgetherapie einhergehe [8].

Dieser Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Es ist zwar nachvollziehbar, dass eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung beziehungsweise der Krankheitssymptome und die damit verbundene Behandlung für Patientinnen und Patienten relevant sind. Die Operationalisierung des PFS in der OAK-Studie berücksichtigt jedoch gerade nicht ein Fortschreiten der Erkrankung, sondern stützt sich auf bildgebende Verfahren. Die Symptomatik wurde in der Studie OAK mit Symptomskalen der validierten Instrumente EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 direkt erhoben, allerdings nur bis zum Zeitpunkt der Progression.

Der pU führt außerdem selber aus, dass er die Eignung des Endpunktes für die Beurteilung der Morbidität im vorliegenden Dossier als limitiert ansehe, da der Wirkmechanismus einer Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab zu speziellen Ansprechmustern führe, die eine Beurteilung des progressionsfreien Überlebens erschwere.

Zusammenfassend ist das PFS in der vorliegenden Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung relevant.

- Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens): nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde die objektive Ansprechrates und die Dauer des Ansprechens mittels RECIST in der Version 1.1 [7] bestimmt. Zur fehlenden Patientenrelevanz dieser Endpunkte gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente. Der pU verweist auf Studien, die einen Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und Symptomatik bzw. dem positiven Empfinden der Patientinnen und Patienten zeigen [9-12]. Die vorgelegten Publikationen erfüllen jedoch nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung [13].

Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens werden in den vorliegenden Operationalisierungen nicht als patientenrelevante Endpunkte für diese Nutzenbewertung herangezogen.

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13): eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, und Obstipation (für die Funktionsskalen siehe Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen Verbesserung der Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [14].

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erfassung von Symptomen speziell bei Patienten mit Lungenkrebs eingesetzt. Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen, die die Symptome Dyspnoe, Schmerz, Husten, Hämoptyse (Bluthusten), Alopezie, Dysphagie (Schluckbeschwerden), Mundschmerzen und periphere Neuropathie abbilden [15]. Der pU ordnet dieses Instrument der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU legt im Dossier Responderanalysen vor. Diese sind operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Dabei musste die Verschlechterung auch beim nächsten Erhebungszeitpunkt beobachtet worden sein, sofern die Patientin oder der Patient bis dahin nicht verstorben war. Der Schwellenwert von mindestens 10 Punkten für das Instrument der EORTC-Fragebögen war in der Studie präspezifiziert und ist als Responsekriterium geeignet [16].

Da die Symptomatik nur bis Therapieende (in der Regel bedingt durch Progress) erhoben wurde, sind die Aussagen zu dieser Kategorie auf diesen Zeitraum beschränkt. Eine Datenerhebung über den Progress hinaus fehlt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Das Instrument EORTC QLQ-C30 erhebt außer Symptomatik auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen

(körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Der pU präsentiert wie unter Symptomatik beschrieben Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert. Das gewählte Responsekriterium war präspezifiziert und ist adäquat.

Da die Symptomatik nur bis Therapieende (in der Regel bedingt durch Progress) erhoben wurde, sind die Aussagen zu dieser Kategorie auf diesen Zeitraum beschränkt. Eine Datenerhebung über den Progress hinaus fehlt.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Der pU legt für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE sowohl Überlebenszeitanalysen als auch Effektschätzer basierend auf naiven Häufigkeiten (z. B. RR) vor. In der vorliegenden Bewertung werden für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Überlebenszeitanalysen und für den Endpunkt Abbruch wegen UE Ereignishäufigkeiten als adäquat betrachtet.

Spezifische UE werden zum einen anhand der in der Studie OAK aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Pneumonie (SUE)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)
- febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Alopezie

Die Patientenrelevanz der oben genannten spezifischen UE wurde auf Basis der dokumentierten PT innerhalb der jeweiligen SOC oder auf Basis des Schweregrads bestimmt. Darüber hinaus wurden folgende spezifische UE in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Der pU stellt die immunvermittelten UE im Dossier nur deskriptiv dar, wobei er in Modul 4 A ausschließlich die immunvermittelten UE beschreibt, die Eingang in die Fachinformation gefunden haben. Im Dossier fehlen Angaben zu Gesamtraten immunvermittelter UE, immunvermittelter SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und entsprechende Ereigniszeitanalysen. Den Studienunterlagen lassen sich Häufigkeiten für immunvermittelte UE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) entnehmen, die jedoch auf dem früheren Datenschnitt vom 07.07.2016 basieren. Diese werden daher für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In der Studie OAK sind immunvermittelte UE definiert als UE, die den Einsatz systemischer Kortikosteroide erforderten und keine klare Ätiologie aufzeigen. Dies beinhaltet auch die vom pU präspezifizierten UE vom besonderem Interesse, welche mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden. Die vom pU gewählte Operationalisierung der immunvermittelten UE deckt nicht alle immunvermittelten Ereignisse ab. So werden beispielsweise UE, die aufgrund ihres Schweregrades überhaupt keinen oder keinen systemischen Einsatz von Kortikosteroiden erfordern, nicht vollständig erfasst. Eine biomarkergestützte Operationalisierung (bspw. serologisch, histologisch, immunologisch) wäre daher geeigneter gewesen, immunvermittelte UE umfassend abzubilden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher nur die Gesamtrate der schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelten UE herangezogen, da ein Einsatz systemischer Kortikosteroide zur Kontrolle der meisten schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelten UE empfohlen wird und so davon ausgegangen werden kann, dass diese UE durch die vorliegende Operationalisierung nahezu vollständig erfasst werden können [17].

Kommentare zu Ergebnisse: Analysepopulation und Datenschnitt

Der pU hat in seinem Dossier für die Nutzen- und Schadenendpunkte der OAK-Studie unterschiedliche Populationen und Datenschnitte herangezogen. So zieht er für die Nutzenendpunkte Ergebnisse basierend auf der primären Analysepopulation von 850 Patientinnen und Patienten zum primären Analysezeitpunkt (07.07.2016) heran und stellt primär diese in Modul 4 seines Dossiers dar. Die Daten zum sekundären Analysezeitpunkt (23.01.2017) betrachtet er für die Nutzenendpunkte ausschließlich ergänzend. Für die Schadenendpunkte zieht er hingegen Ergebnisse der sekundären Analysepopulation von 1225 Patientinnen und Patienten zum sekundären Analysezeitpunkt (23.01.2017) heran. In Modul 5 seines Dossiers legt er zudem für die sekundäre Analysepopulation auch Ergebnisse zu den

Nutzenendpunkten vor. In diesen Zusatzanalysen fehlen jedoch für die Ereigniszeitanalysen die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

Die verschiedenen Analysepopulationen und Datenschnitte in der OAK-Studie basieren darauf, dass die Studienplanung im Verlauf angepasst wurde. So wurde die Studie zunächst mit einer Fallzahlplanung von 850 Patientinnen und Patienten geplant. Der primäre Datenschnitt sollte erfolgen, wenn eine definierte Anzahl von Todesfällen in Teilpopulationen der Studie (basierend auf dem PD-L1-Expressionsstatus der Immunzellen [IC 0 bis 3]) eingetreten war. Am 02.12.2014 erfolgte eine Anpassung der Studienplanung (Protokollversion 4), basierend auf einer Interimsanalyse der Studie POPLAR, woraus sich abzeichnete, dass Patientinnen und Patienten mit einem hohen PD-L1-Expressionsstatus der Tumor und Immunzellen (TC3 oder IC3) den größten Behandlungsvorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten. Die darauf basierende Anpassung der Fallzahlplanung auf insgesamt 1100 bis 1300 Patientinnen und Patienten, erfolgte zu einem Zeitpunkt, als gerade der letzte Patient der ursprünglichen Planung zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurde. Aufgrund des Zeitpunkts der Änderung der Fallzahlplanung ist keine Verzerrung anzunehmen. In der vorliegenden Situation der Bewertung des Zusatznutzens ist es nicht adäquat, Daten zu einem früheren Datenschnitt oder einer kleineren Population heranzuziehen, wenn Daten für eine deutlich größere Studienpopulation zu einem späteren Datenschnitt mit ähnlicher Ergebnissicherheit zur Verfügung stehen. Das Vorgehen des pU, für Nutzen- und Schadenendpunkt unterschiedliche Datenschnitte und Populationen heranzuziehen, ist nicht sachgerecht. Abweichend vom pU werden daher für alle Endpunkte primär die Ergebnisse der sekundären Analysepopulation (N = 1225) zum sekundären Datenschnitt (23.01.2017) betrachtet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU definiert in seiner Bewertung a priori und post hoc definierte Subgruppenmerkmale. Von diesen werden Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (Männer, Frauen), Ethnie (weiß, asiatisch, andere), Raucherstatus (Nieraucher, aktiv / früher), Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), Hirnmetastasen (ja/nein) und PD-L1-Status (TC3 oder IC3, TC 0/1/2 und IC 0/1/2) berücksichtigt.

Auswahl des Subgruppenmerkmals PD-L1-Expressionsstatus

Der pU legt mit seinem Dossier Subgruppenanalysen zu insgesamt 8 verschiedene Operationalisierung des PD-L1-Expressionststatus vor:

- TC-Level (TC0, TC1, TC2, TC3) sowie (TC0/1, TC2/3)
- IC-Level (IC0, IC1, IC2, IC3) sowie (IC0/1, IC2/3)
- PD-L1-Kombinationen (TC3 oder IC3, TC0/1/2 und IC0/1/2) oder (TC3 oder IC2/3, TC0/1/2 und IC0/1) oder (TC2/3 oder IC2/3, TC0/1 und IC0/1) oder (TC2/3 oder IC2/3, TC0/1 und IC0/1)

Bei der ursprünglichen Studienplanung erfolgte die Randomisierung zunächst nach dem PD-L1-Status der Immunzellen (IC). Im weiteren Studienverlauf wurde in Protokollversion 4 basierend auf den Erkenntnissen unter anderem der POPLAR-Studie zusätzlich auch der PD-L1-Expressionsstatus der Tumorzellen als prädiktiv für die Wirksamkeit von Atezolizumab erachtet. Daraufhin wurden alle beim Studieneinschluss gewonnenen Gewebeproben in einem mehrstufigen Verfahren einer erneuten Bewertung und Bestimmung des kombinierten PD-L1-Status unterzogen (IC und TC) und kombinierte Analysen geplant. Vor diesem Hintergrund ist es auch inhaltlich sinnvoll, ein Subgruppenmerkmal auszuwählen, das den PD-L1-Status der IC und TC kombiniert betrachtet. Um den geeigneten Grenzwert zu identifizieren, wurden zusätzlich die Ergebnisse der kombinierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen. Hieraus wird deutlich, dass der PD-L1-Status eine Rolle für das Gesamtüberleben spielt und sich für Patientinnen und Patienten mit einem hohen PD-L1-Status (IC3 oder TC3) einen Vorteil von Atezolizumab beim Gesamtüberleben zeigt, nicht aber für die übrigen Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Daher wurde folgende Kategorisierung gewählt: PD-L1-Expressionsstatus (TC3 oder IC3, TC 0/1/2 und IC 0/1/2).

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie OAK. Er argumentiert, dass es für diese Studie eine Situation vorläge, aus der sich als Aussagesicherheit ein Beleg ableiten ließe. Der pU bezieht sich dabei auf die Kriterien der CPMP-Richtlinie „CPMP. Points to consider on

application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study” [18], die im Wesentlichen den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers 5.0 [6] entsprechen.

Der pU begründet die Ableitung eines Beleges anhand des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtüberleben in der gesamten primären Studienpopulation der Studie OAK. Allerdings ergab sich bei der Bewertung der sekundären Analysepopulation eine relevante Interaktion für das Merkmal PD-L1-Expression. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) ein Zusatznutzen. Diese Subgruppe ist jedoch deutlich zu klein für die Ableitung eines Beleges (N = 88 im Atezolizumab-Arm, N = 85 im Docetaxel-Arm). In der größeren Subgruppe mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) ergab sich kein Zusatznutzen.

Unabhängig von der Frage nach der zu betrachtenden Studienpopulation spricht gegen eine Ableitung eines Beleges, dass die Ergebnisse für alle weiteren Endpunkte der Studie OAK potenziell hoch verzerrt sind. Auch weicht der Studienpool für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab von dem des pU ab, der ausschließlich die Studie OAK einschließt. Die Studie POPLAR schließt der pU nicht in seinen Studienpool ein und zieht sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1

Der pU leitet auf Basis der Studie OAK für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorherigen Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist (Fragestellung 1) einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel ab. Er begründet dies mit einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben, der sich unabhängig sowohl von der vorliegenden Histologie als auch von dem PD-L1-Expressionsstatus zeige würde (basierend auf dem Datenschnitt vom 07.07.2016 und der primären Analysepopulation). Zudem sieht der pU Belege für einen Zusatznutzen unterschiedlichen Ausmaßes von Atezolizumab für verschiedene Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für verschiedenen Endpunkte der Verträglichkeit. Dabei zieht der pU keine Auswertungen zu immunvermittelten UE heran.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU. Diese betreffen insbesondere den Studienpool (siehe Abschnitt 2.3.1), die Auswahl der

Analysepopulation und des Datenschnitts (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3) sowie die relevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen für die vorliegende Nutzenbewertung wird in Abschnitt 2.3.4.2 beschrieben.

Fragestellung 2

Für Patientinnen und Patienten, für die keine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist (Fragestellung 2), leitet der pU keinen Zusatznutzen ab, da für einen Vergleich von Atezolizumab mit BSC keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels sind – laut Fachinformation – erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben [19].

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC als Patientinnen und Patienten mit dem Stadium IIIB/IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [20], die nicht mehr kurativ behandelt werden können.

Die GKV-Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Nivolumab

- angezeigt ist oder
- nicht angezeigt ist.

Insgesamt stellt der pU die Erkrankung nachvollziehbar und plausibel dar.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Nach Aussage des pU besteht aufgrund der schlechten Prognose der Erkrankung sowie der durch die Tumorprogression verursachten Beschwerden und Symptomaten ein großer therapeutischer Bedarf für eine wirksame Zweitlinientherapie.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017: Mithilfe der 13. Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) des Statistischen Bundesamtes [21] und vom pU prognostizierten geschlechts- und altersgruppen-spezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses auf Basis der Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) aus den Jahren 2003 bis 2013 [22] ermittelt er 61 443 inzidente Patientinnen und Patienten im Jahr 2017.

Über 5 Rechenschritte grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation laut Fachinformation ein. Dabei berechnet er jeweils einen Anteilswert als plausibelsten Wert. Zusätzlich bildet er in jedem Rechenschritt unter Verwendung von alternativen Quellen eine Unter- und Obergrenze, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil von 82,5 % für Männer und 78,2 % für Frauen mithilfe von Daten zum Lungenkarzinom aus den Jahren 2009 bis 2014 der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [23]. Es ergibt sich eine Anzahl von 49 735 inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Jahr 2017, die der pU als plausibelsten Wert ausweist.

Zusätzlich weist er eine Spanne von 77,49 bis 83,59 % für Männer und 70,56 bis 81,30 % für Frauen aus, basierend auf Daten einzelner Landeskrebsregister, die zwischen 2009 bis 2013 gemeldet wurden [22].

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach UICC bei Erstdiagnose

Den Anteil der Patientengruppe in Stadium IIIB/IV von 60,15 % (29 916 Patientinnen und Patienten) ermittelt der pU aus Daten zum Lungenkarzinom aus den Jahren 2011 bis 2014 der ADT [24].

Der pU berichtet des Weiteren von gezielten Anfragen bei verschiedenen epidemiologischen Krebsregistern und weist zusätzlich eine Spanne von 59,73 bis 65,10 % aus [22].

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen

Der pU führt aus, dass mit der Inzidenz als Ausgangswert seiner Berechnungen diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die aus frühen Stadien (I, II oder IIIA) im Krankheitsverlauf eine Progression in Form von Fernmetastasen erleiden und damit der Zielpopulation zuzurechnen sind. Dabei geht er implizit davon aus, dass das fortgeschrittene Erkrankungsstadium der Zielpopulation durch Fernmetastasen gekennzeichnet ist. Der pU ermittelt diese Patientinnen und Patienten wie folgt:

Zunächst bestimmt der pU den Anteil der inzidenten Patientinnen und Patienten, die im Stadium I, II oder IIIA diagnostiziert werden (18,3 %, 8,4 % und 13,1 %, insgesamt 39,85 %). Dazu dient ihm dieselbe Quelle der ADT aus Rechenschritt 2 [24]. Anschließend ermittelt er für jedes dieser Stadien den Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln. Dazu zieht der pU eine Studie heran, die zwischen 2002 und 2005 diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs in einer Region Italiens untersuchte [25]. Es wurden 760 Patientinnen und Patienten, davon 95 % mit NSCLC, mit Stadium I, II oder IIIA operativ behandelt und mit einer medianen Beobachtungszeit von 4,1 Jahren auf Fernmetastasen beobachtet. 27,2 % der Patientinnen und Patienten im Stadium I, 45,1 % im Stadium II und 49,4 % im Stadium IIIA bekamen während der

Beobachtungszeit Fernmetastasen. Folglich weist der pU als plausibelsten Wert einen Anteil von 15,26 % ($18,3 \% * 27,2 \% + 8,4 \% * 45,1 \% + 13,1 \% * 49,4 \%$) von Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen, aus.

Für die Untergrenze einer Spanne dient dem pU eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [26]. Er entnimmt die kumulative Inzidenz von 34,8 % für Patientinnen und Patienten mit NSCLC ohne Fernmetastasen, die innerhalb von 4 Jahren als erstes Progressionsereignis Metastasen entwickeln. Zusammen mit dem obigen Anteil von 39,85 % der inzidenten Patientinnen und Patienten in einem frühen Stadium ergibt sich ein Anteil von 13,87 % ($39,85 \% * 34,8 \%$) als Untergrenze für diesen Rechenschritt. Mit 16,66 % bildet der pU eine Obergrenze mit der Differenz ($\pm 1,39 \%$) zum plausibelsten Wert (15,26 %) wie die Untergrenze.

Um die Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die im Jahr 2017 von einem frühen in ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium übergehen, überträgt der pU diese Anteile auf einen Mittelwert der von ihm selbst prognostizierten inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC, gebildet aus den letzten 4 Jahren (2013 bis 2016). Er bestimmt somit 7115 Patientinnen und Patienten als plausibelste Anzahl.

Durch die Addition von Schritt 2) und 3) ergeben sich laut pU insgesamt 37 031 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Jahr 2017 als plausibelster Wert.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und vorheriger Chemotherapie

a) Zunächst bestimmt der pU den Anteil der Patientengruppe mit einer Erstlinientherapie. Er verweist auf abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren und ermittelt daraus einen Anteil von 78,5 % (29 069 Patientinnen und Patienten) [27-29].

Zur Abschätzung der Unsicherheit bestimmt er zusätzlich einen Anteil für eine Untergrenze von 76,9 %, den er einer Beobachtungsstudie (EPICLIN-Lung-Studie) aus 8 Ländern entnimmt. Er bezieht sich dabei ausschließlich auf den Anteilswert für Deutschland [30].

b) Eine weitere Eingrenzung erfolgt über den Anteil von 93 % einer chemotherapeutischen Behandlung in der Erstlinientherapie (27 035 Patientinnen und Patienten). Diesen Anteil gewinnt der pU aus einer deutschen Registeranalyse, deren Patientinnen und Patienten aus 110 Zentren in unterschiedlichen Regionen Deutschlands von 2010 bis 2013 eingeschlossen wurden [31]. Es wurden 1540 palliative Erstlinienbehandlungen dokumentiert.

Für die Untergrenze weist der pU einen Anteil von 90,1 % entnommen aus der EPICLIN-Lung-Studie aus [30].

Als Obergrenze verwendet der pU für beide Teilschritte aus Mangel an weiteren belastbaren Daten den jeweils plausibelsten Anteilswert.

Der pU nimmt keine weitere Eingrenzung für die Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen vor. Diese sollen laut Fachinformation vor der Therapie mit Atezolizumab neben einer Chemotherapie auch eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben [19]. Da laut pU ein großer Anteil der Zielpopulation die Mutationen nicht aufweisen, vernachlässigt er diese Einschränkung.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV mit einer 2. Therapielinie

Der pU bestimmt den Anteil ebenfalls aus der deutschen Registeranalyse [31]. Von 1200 Patientinnen und Patienten mit einer palliativen Erstlinientherapie erhielten 46 % eine Zweitlinienbehandlung. 39 % verstarben und zu 15 % konnte keine Aussage getroffen werden, da sie entweder Lost-to-follow-up oder in einer Therapiepause waren. Als plausibelsten Wert geht der pU von einem Patientenanteil von 46 % (12 436 Patientinnen und Patienten) aus, der nach der Erstlinientherapie eine 2. Therapielinie erhält.

Als Obergrenze ermittelt er mithilfe derselben Registeranalyse einen Anteil von 61 % (100 % mit Erstlinie abzüglich 39 % Verstorbene). Als Untergrenze bestimmt er einen Anteil von 44,4 %. Diesen entnimmt er einer länderübergreifenden Auswertung aus der EPICLIN-Lung-Studie [30].

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,2 % ergeben sich laut pU maximal 10 724 (8889 bis 15 761) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Nivolumab angezeigt / nicht angezeigt ist

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt beziehungsweise nicht angezeigt sind, operationalisiert der pU diese nach ihrem Allgemeinzustand mittels dem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 0 bis 2 beziehungsweise ECOG-PS 2 bis 4. Dazu zieht er die Daten der nicht interventionellen, multizentrischen REASON-Studie aus Deutschland heran [32]. Es liegen auswertbare Daten zum ECOG-PS von 3729 Patientinnen und Patienten vor, die für eine Erstlinientherapie vorgesehen waren. Demnach können 89,1 % dem ECOG-PS von 0 bis 2 und 10,9 % dem ECOG-PS von 2 bis 4 zugeordnet werden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 wurde dabei zu gleichen Teilen auf die beiden Gruppen aufgeteilt.

Zusätzlich berichtet der pU von einer Auswertung des Tumorregisters Lungenkarzinom mit Daten von 1145 Patientinnen und Patienten und verweist auf eine bereits abgeschlossene Nutzenbewertung [33]. Diejenigen mit einer palliativen Erstlinientherapie verteilen sich wie folgt nach dem ECOG-PS: 90,2 % mit ECOG-PS von 0 bis 2 und 9,7 % mit ECOG-PS von 2 bis 4. Dabei wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 ebenfalls zu gleichen Teilen auf die beiden Gruppen aufgeteilt.

Daraus ergeben sich laut pU 9558 (7923 bis 14 216) Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist und 1166 (862 bis 1714) Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland für die Zielpopulation ist unsicher. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation aufgegriffen:

Der pU schätzt die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017 als Ausgangsbasis für seine Berechnungen auf 61 443 Patientinnen und Patienten. Damit liegt diese höher als die Prognose des RKI für das Jahr 2020 mit 59 900 Neuerkrankungen, bei einem Anstieg der Erkrankungsfälle bis 2020 [34].

Zu Schritt 3)

In den meisten bisherigen Dossierbewertungen stellten folgende Größen die Grundlage für die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit Vortherapie dar: die 5-Jahres-Prävalenz als Untergrenze bzw. die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz des Vorjahres und der Inzidenz des aktuellen Jahres als Obergrenze. Die Wahl der Obergrenze erfolgte unter der Annahme, dass im Betrachtungsjahr sowohl alle inzidenten Patientinnen und Patienten des aktuellen Jahres als auch alle prävalenten Patientinnen und Patienten aus dem Vorjahr prinzipiell eine Folgetherapie erhalten können.

Die bisherige Herleitung wird nun durch das aktuelle Vorgehen des pU präzisiert: Zu den neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium als Ausgangsbasis addiert der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die in früheren Stadien diagnostiziert wurden und im aktuellen Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium übergehen, siehe Rechenschritt 3. Grundsätzlich ist dieses methodische Vorgehen nachvollziehbar. Dabei werden jedoch Patientinnen und Patienten aus dem Vorjahr mit Stadium IIIB oder IV, die im aktuellen Betrachtungsjahr ebenfalls für eine Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen, vernachlässigt. Es ergeben sich bei der Anteilsberechnung durch die herangezogene Studie Consonni et al. [25] zusätzlich folgende Unsicherheiten:

Es werden Patientinnen und Patienten im Stadium I, II und IIIA erfasst, die im Zeitverlauf Fernmetastasen aufweisen, also in das Stadium IV übergehen. Es fehlen damit diejenigen in der Anteilsberechnung, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IIIB eintreten und im Betrachtungszeitraum das Stadium IV nicht erreichen und somit für die Zielpopulation infrage kommen. Zudem wurden die Daten regional in Italien erhoben von 760 Patientinnen und Patienten, die sich einer Operation unterzogen. An dieser Stelle ist von Unsicherheit zur Spezifität und Repräsentativität des Anteils auszugehen.

Auch das Hinzuziehen von Daten des TRM für die Bildung einer Spanne beinhaltet Unsicherheiten. Zum einen verwendet der pU einen Anteil gewonnen aus Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen, d. h. inklusive derer im Stadium IIIB, die schon für die Zielpopulation infrage kommen. An dieser Stelle wäre eine Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten erforderlich, die im Krankheitsverlauf erst in das Stadium IIIB übergehen. Zum anderen erfassen die Daten Metastasen nur als erstes Progressionsereignis. Metastasen, die erst später im Krankheitsverlauf auftreten, werden nicht gezählt. Außerdem berichtet das TRM selbst, dass „die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund einer Untererfassung unterschätzt sein kann [26]“. Zudem stellt die Quelle eine kumulative Inzidenz bis zu 15 Jahren bereit. Der pU entnimmt nur die kumulative Inzidenz nach 4 Jahren.

Zu Schritt 4)

Es bleibt aus der Publikation zur EPICLIN-Lung-Studie unklar, auf welche Patientenpopulation (Population im Stadium IV bei Diagnose oder zusätzlich im Krankheitsverlauf nach Stadium IV progrediente Population) sich der Anteil von 90,1 % einer chemotherapeutischen Behandlung bezieht und ob sich dieser somit auf die vom pU ermittelte Population übertragen lässt. Zudem wurde in dieser Studie sowohl der Anteilswert zur Erstlinien- als auch zur chemotherapeutischen Behandlung ausschließlich aus der Patientenpopulation im Stadium IV gewonnen. Eine Übertragbarkeit des Anteilswertes auf Stadium IIIB ist mit Unsicherheit behaftet.

Durch die fehlende gesonderte Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen, die sowohl eine Chemotherapie als auch eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben sollen, ist der Anteilswert in diesem Rechenschritt tendenziell überschätzt.

Zu Schritt 5)

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, für die eine Therapielinie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine entsprechende Therapielinie erhalten. Darüber hinaus bestimmt er als Obergrenze einen Anteil der für die 2. Therapielinie infrage kommende Patientengruppe, indem er die zwischen Beginn der Erst- und Zweitlinie verstorbenen Patientinnen und Patienten von denjenigen mit einer Erstlinientherapie abzieht. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es bleibt jedoch offen, ob die Verstorbenen nach Ende der Erstlinientherapie eine Best supportive Care (BSC) ohne Zuordnung in eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Damit könnten sie der Zielpopulation zugerechnet werden.

Zudem bestimmt der pU die Untergrenze mit einem Anteilswert aus der Publikation zur EPICLIN-Lung-Studie. Dieser Anteilswert bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten im Stadium IV und zudem nicht nur auf deutsche Patientinnen und Patienten [30]. Eine Übertragbarkeit auf die Patientenpopulation im Stadium IIIB und die Versorgungssituation in Deutschland ist unsicher.

Im Vergleich zu anderen Dossiers ist insbesondere die unterschiedliche Herangehensweise zur Herleitung der Zielpopulation (Prävalenz- versus Inzidenzansatz) zu erwähnen. Dadurch ist die Obergrenze der aktuell vom pU berechneten Anzahl niedriger. Die angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation befindet sich trotz der erwähnten Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung, stellt aber in der Gesamtschau eher eine Untergrenze dar. Denn Patientinnen und Patienten, die nach einer Erstlinientherapie ohne Zuordnung in eine Zweitlinientherapie BSC erhalten können, sind bei den Berechnungen wahrscheinlich unberücksichtigt. Es könnte davon ausgegangen werden, dass tendenziell alle Patientinnen und Patienten in einer Zweitlinie für eine weitere tumorspezifische Therapie wie Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab infrage kommen und die unberücksichtigten Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht infrage kommen. In diesem Fall wäre die weitere vom pU herangezogene Aufteilung nach ECOG-PS entbehrlich.

Zudem sind die Anteile der Patientenpopulation mit ECOG-PS 0 bis 2 beziehungsweise 2 bis 4 mit Unsicherheit behaftet, da sich die Stichprobe auf Patientinnen und Patienten bezieht, die für eine Erstlinientherapie vorgesehen waren.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz des Lungenkarzinoms aus. Damit steigt auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

In der Nutzenbewertung werden Subgruppen in Abhängigkeit des PD-L1-Status mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesen Subgruppen liegen keine Angaben im Dossier vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Es wurden folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, wobei Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positivem Tumor auch eine zielgerichtete Therapie erhalten haben sollten:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:
Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist:
Best supportive Care

Als Best supportive Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [19,35,36].

Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von einem Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [19,35-37].

Der Verbrauch von Docetaxel und Pemetrexed richtet sich nach der Körperoberfläche, von Nivolumab nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [38].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Atezolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2017, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2017 wieder.

Für Docetaxel wählt der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat nach Abzug sämtlicher Apotheken- und Herstellerrabatte.

Bei der Packung mit Nivolumab 40 mg vernachlässigt der pU den Abzug des Herstellerrabatts.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist ausschließlich Kosten für die Prämedikation bei Pemetrexed aus.

Es könnten weitere Kosten berücksichtigt werden, wie zum Beispiel zur Überwachung der Schilddrüsenfunktion bei Atezolizumab oder für eine zytostatische Infusionstherapie.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe sind korrekt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Atezolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 103 025,78 €. Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe, für Pemetrexed außerdem die Kosten für die Prämedikation.

Die Arzneimittelkosten von Docetaxel sind überschätzt, da nicht das wirtschaftlichste Präparat zur Berechnung gewählt wurde. Die Arzneimittelkosten von Nivolumab sind um ca. 550 € überschätzt, da der Abzug des Herstellerrabatts von Nivolumab 40 mg vernachlässigt wird. Alle anderen Arzneimittelkosten sind plausibel.

Es könnten weitere Kosten bei allen Therapien für zusätzliche GKV-Leistungen angesetzt werden. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe sind korrekt.

Der pU stellt die Kosten für BSC mithilfe der Tagespauschale (225 €) für eine vollständige spezialisierte ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [39]. Die Jahrestherapiekosten weist er in Höhe von 82 125 € aus. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 25.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt verschiedene Faktoren an, die den Versorgungsanteil beeinflussen können, wie z. B. neue Therapiemöglichkeiten oder die Teilnahme an klinischen Studien. Er geht daher davon aus, dass nicht alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation mit Atezolizumab behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation befindet sich trotz der erwähnten Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung, stellt aber in der Gesamtschau eher eine Untergrenze dar. Patientinnen und Patienten, die nach einer Erstlinientherapie ohne Zuordnung in eine Zweitlinientherapie BSC erhalten können, sind bei den Berechnungen wahrscheinlich unberücksichtigt.

Die Arzneimittelkosten von Docetaxel und Nivolumab sind überschätzt. Alle anderen Arzneimittelkosten sind plausibel.

Der pU weist ausschließlich Kosten für die Prämedikation bei Pemetrexed aus. Es könnten weitere Kosten bei allen Therapien für zusätzliche GKV-Leistungen angesetzt werden. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe sind korrekt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist ^c	Docetaxel, Pemetrexed^d oder Nivolumab	Patientinnen und Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hohem PD-L1-Status (TC 3 oder IC3): Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ▪ niedrigem PD-L1-Status (TC 0/1/2 und IC0/1/2): Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^c	Best supportive Care ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASL1, UIC2), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch der Patientin oder des Patienten.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert

c: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben

d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

e: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzelle; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzelle

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Atezolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie ^b , davon	10 724 (8889 bis 15 761)	Die angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation befindet sich trotz der erwähnten Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung, stellt aber in der Gesamtschau eher eine Untergrenze dar. Patientinnen und Patienten, die nach einer Erstlinientherapie ohne Zuordnung in eine Zweitlinientherapie BSC erhalten können, sind bei den Berechnungen wahrscheinlich unberücksichtigt.
	Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed ^c oder Nivolumab angezeigt ist, davon mit	9558 (7923 bis 14 216)	
	hohem PD-L1-Status (TC 3 oder IC3)	keine Angaben im Dossier	
	niedrigem PD-L1-Status (Status TC 0/1/2 und IC0/1/2)	keine Angaben im Dossier	
	Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed ^c oder Nivolumab nicht angezeigt ist	1166 (862 bis 1714)	
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation b: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten laut Fachinformation zuvor bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben c: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € ^b	Kommentar
Atezolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie	103 025,78 ^c	Die Arzneimittelkosten von Docetaxel und Nivolumab sind überschätzt. Alle anderen Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU weist Kosten für die Prämedikation bei Pemetrexed aus. Es könnten weitere Kosten bei allen Therapien für zusätzliche GKV-Leistungen angesetzt werden. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe sind korrekt.
Docetaxel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed ^d oder Nivolumab angezeigt ist	23 973,40 ^c	
Pemetrexed		72 149,46 ^e	
Nivolumab		80 322,06 ^c	
BSC	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed ^d oder Nivolumab nicht angezeigt ist	82 125,00	Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.

a: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten laut Fachinformation zuvor bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.
b: Angaben des pU
c: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten der Hilfstaxe.
d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie
e: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe.
BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

„Dosierung und Art der Anwendung

Atezolizumab darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Eine versäumte geplante Dosis ist so schnell wie möglich nachzuholen. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass ein dreiwöchiges Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Atezolizumab müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. In der Fachinformation sind spezifische Information zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für fünf Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Atezolizumab darf

während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Kühl lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Atezolizumab muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden. Nicht schütteln. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- *Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen.*
- *Patientenpass.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. European Medicines Agency. Tecentriq: European public assessment report [online]. 20.07.2017 [Zugriff: 06.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf.
4. Roche. Tecentriq: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 27.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
8. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for oncology for revision of the anticancer guideline [online]. 27.11.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
9. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2946-2954.
10. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 460-464.
11. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17(1): 26-32.

12. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev* 2014; 4(1): 2.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05 [online]. 31.01.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf.
14. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A et al. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd edition). 2001.
15. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials; EORTC study group on quality of life. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5): 635-642.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
17. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv119-iv142.
18. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): points to consider on application with 1. meta-analyses, 2. one pivotal study; CHMP/EWP/2330/99 [online]. 31.05.2001. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
19. Roche. Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab): Fachinformation. 09.2017.
20. Wittekind C. TNM-System 2010: zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. *Pathologie* 2010; 31(5): 331-332.
21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 24.08.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
22. Roche Pharma. Technisches Dokument zur Erläuterung des epidemiologischen Modells zu Atezolizumab (Tecentriq) in der palliativen Therapie des NSCLCs nach vorheriger Chemotherapie. 2017.
23. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Histologie des Lungenkrebses in den Jahren 2000-2014: persönliche Kommunikation. 2016.

24. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014: persönliche Kommunikation. 2016.
25. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(6): djv059.
26. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; Survival; 12.04. [online]. 2016. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
27. Boehringer Ingelheim Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef); Modul 3 A; Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 19.12.2014 [Zugriff: 23.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 01.09.2016 [Zugriff: 23.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf.
29. Lilly Deutschland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza); Modul 3A; Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 23.02.2016 [Zugriff: 23.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf.
30. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-lung study. *Curr Med Res Opin* 2013; 30(3): 447-461.
31. iOmedico. Tumorregister Lungenkarzinom TLK: Abschlussauswertung. 05.2016.
32. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Graf von der Schulenburg JM, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261.

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-62 [online]. 22.12.2016 [Zugriff: 23.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 471). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-62_Ceritinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf.
34. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile.
35. Accord Healthcare. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 02.2017.
36. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab): Fachinformation. 06.2017.
37. Eli Lilly Nederland. Alimta 100 mg/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed): Fachinformation. 01.2017.
38. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?_blob=publicationFile.
39. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, Palliative-Care-Team. Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V [online]. [Zugriff: 24.08.2016]. URL: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie OAK

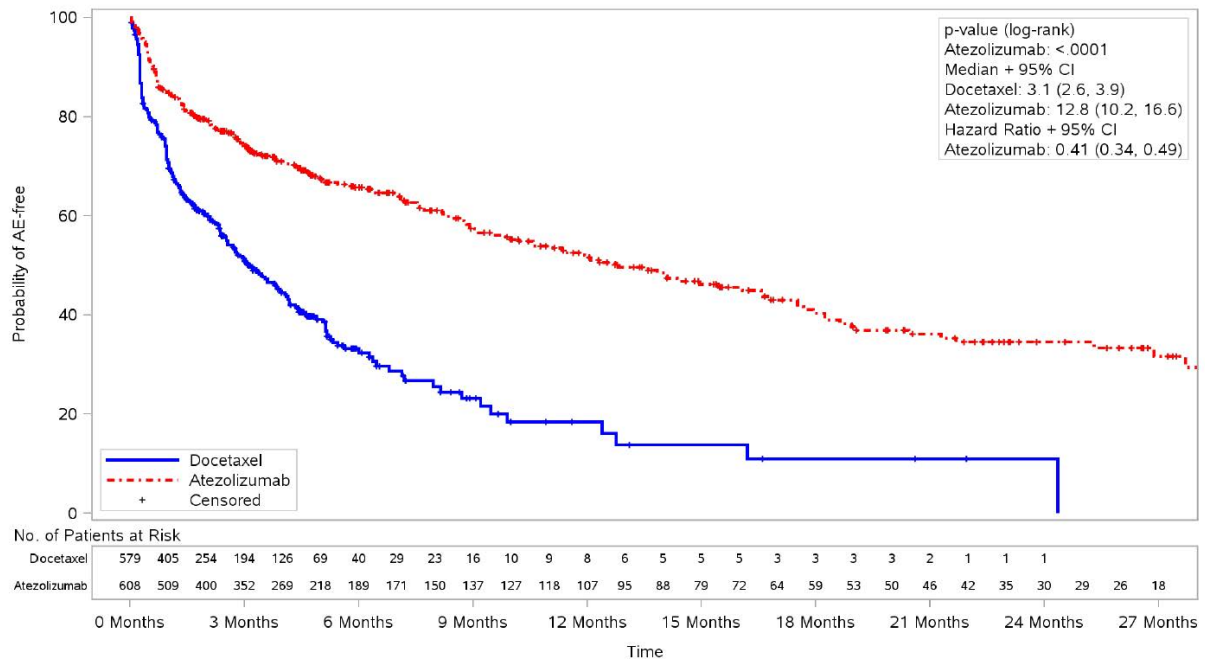


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich Atezolizumab vs. Docetaxel

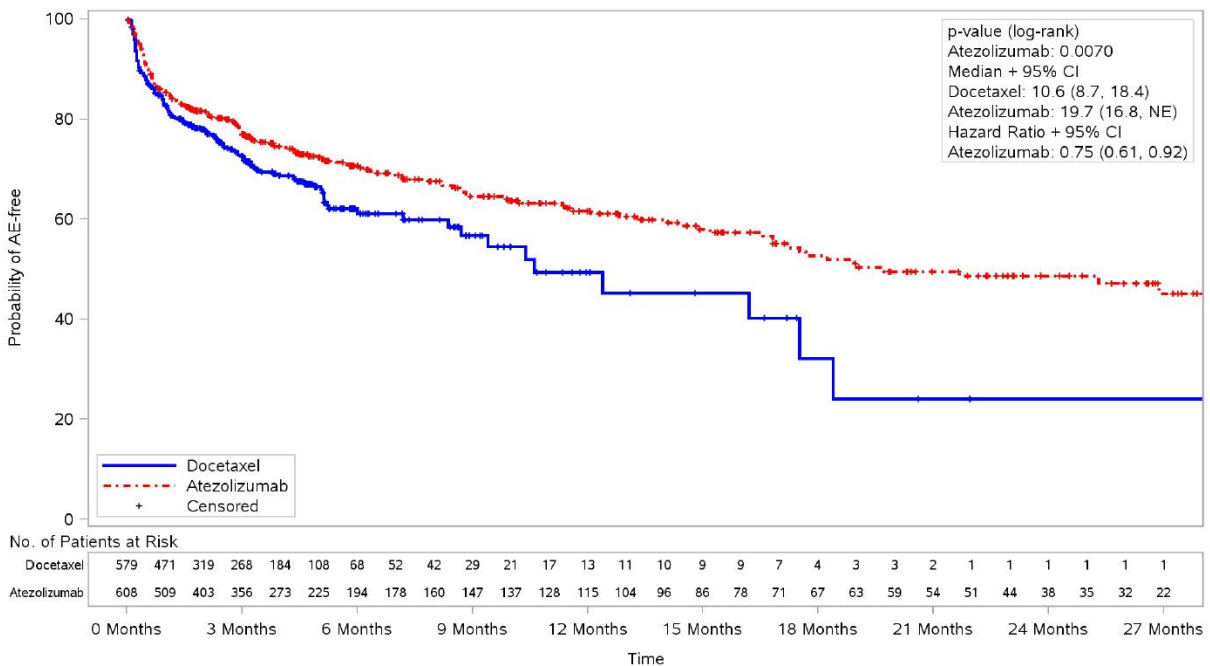


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT, direkter Vergleich Atezolizumab vs. Docetaxel

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 609	Docetaxel N = 578
OAK		
Gesamtrate UE	574 (94,3)	557 (96,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	412 (67,7)	411 (71,1)
Ermuedung	163 (26,8)	207 (35,8)
Asthenie	118 (19,4)	114 (19,7)
Fieber	111 (18,2)	76 (13,1)
Oedem peripher	56 (9,2)	82 (14,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	302 (49,6)	324 (56,1)
Uebelkeit	109 (17,9)	131 (22,7)
Diarrhoe	98 (16,1)	141 (24,4)
Obstipation	108 (17,7)	82 (14,2)
Erbrechen	76 (12,5)	62 (10,7)
Stomatitis	20 (3,3)	63 (10,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	313 (51,4)	270 (46,7)
Husten	140 (23,0)	106 (18,3)
Dyspnoe	121 (19,9)	114 (19,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	273 (44,8)	242 (41,9)
Arthralgie	75 (12,3)	58 (10,0)
Myalgie	41 (6,7)	91 (15,7)
Rueckenschmerzen	68 (11,2)	42 (7,3)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	66 (10,8)	25 (4,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	237 (38,9)	246 (42,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	178 (29,2)	276 (47,8)
Alopezie	3 (0,5)	204 (35,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	228 (37,4)	223 (38,6)
Appetit vermindert	146 (24,0)	136 (23,5)
Erkrankungen des Nervensystems	205 (33,7)	243 (42,0)
Periphere Neuropathie	25 (4,1)	65 (11,2)
Geschmacksstoerung	18 (3,0)	58 (10,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 609	Docetaxel N = 578
OAK		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	99 (16,3)	247 (42,7)
Anaemie	73 (12,0)	136 (23,5)
Neutropenie	11 (1,8)	90 (15,6)
Febrile Neutropenie	1 (0,2)	62 (10,7)
Untersuchungen	160 (26,3)	137 (23,7)
Psychiatrische Erkrankungen	116 (19,0)	74 (12,8)
Gefaesserkrankungen	65 (10,7)	69 (11,9)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 609	Docetaxel N = 578
OAK		
Gesamtrate SUE	195 (32,0)	180 (31,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62 (10,2)	66 (11,4)
Pneumonie	19 (3,1)	34 (5,9)
Atemwegsinfektion	8 (1,3)	4 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	64 (10,5)	31 (5,4)
Dyspnoe	12 (2,0)	7 (1,2)
Pleuraerguss	10 (1,6)	5 (0,9)
Haemoptoe	6 (1,0)	5 (0,9)
Lungenembolie	9 (1,5)	2 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (0,8)	47 (8,1)
Febrile Neutropenie	0 (0)	37 (6,4)
Anaemie	5 (0,8)	7 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (3,6)	21 (3,6)
Fieber	9 (1,5)	8 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (2,8)	25 (4,3)
Diarrhoe	1 (0,2)	7 (1,2)
Herzkrankungen	11 (1,8)	14 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (2,8)	6 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (2,5)	4 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (1,5)	6 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (1,1)	7 (1,2)
Gefässerkrankungen	8 (1,3)	5 (0,9)
Untersuchungen	1 (0,2)	6 (1,0)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Atezolizumab N = 609	Docetaxel N = 578
OAK		
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	243 (39,9)	322 (55,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (6,4)	48 (8,3)
Ermüdung	16 (2,6)	23 (4,0)
Asthenie	8 (1,3)	13 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (4,1)	41 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	63 (10,3)	45 (7,8)
Dyspnoe	17 (2,8)	14 (2,4)
Lungenembolie	12 (2,0)	6 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	29 (4,8)	12 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60 (9,9)	71 (12,3)
Pneumonie	21 (3,4)	33 (5,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34 (5,6)	36 (6,2)
Hyponatriämie	14 (2,3)	4 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (3,6)	25 (4,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (3,9)	160 (27,7)
Anaemie	16 (2,6)	33 (5,7)
Neutropenie	3 (0,5)	75 (13,0)
Febrile Neutropenie	1 (0,2)	62 (10,7)
Leukopenie	0 (0)	22 (3,8)
Untersuchungen	23 (3,8)	63 (10,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,2)	51 (8,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	21 (3,6)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: eigene Berechnung (mit Ausnahme der Gesamtrate) aus Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Ereignis vom Grad 3 oder 4 beziehungsweise vom Grad 5; Doppelzählungen können ausgeschlossen werden.		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 609	Docetaxel N = 578
OAK		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	48 (7,9)	106 (18,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (0,7)	32 (5,5)
Ermüderung	1 (0,2)	15 (2,6)
Asthenie	0 (0)	10 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (0,8)	26 (4,5)
Paraesthesie	0 (0)	11 (1,9)
periphere Neuropathie	0 (0)	10 (1,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	11 (1,8)	17 (2,9)
Pneumonie	3 (0,5)	8 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (1,3)	16 (2,8)
Dyspnoe	1 (0,2)	6 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,2)	7 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	7 (1,2)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?