

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 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6–12 Monate) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie^c
a: 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. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie gelten. c: für Patientinnen und Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche infrage kommen G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den dargestellten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Früh- sowie Spätrezidiv wählt er Vinflunin aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (IMvigor211) vor.

Studienpool und Patientencharakteristika

Die Studie IMvigor211 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Behandlung mit Atezolizumab gegenüber einer Chemotherapie mit Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor mindestens eine platinhaltige Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms erhalten hatten. Dazu zählen auch Patientinnen und Patienten, die einen Progress innerhalb von 12 Monaten nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie zeigten. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Somit liegen keine Daten für Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 vor.

Insgesamt wurden 467 Patientinnen und Patienten in den Atezolizumab-Arm und 464 in den Chemotherapie-Arm der Studie randomisiert. Die Einteilung der Chemotherapie (Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) erfolgte patientenindividuell durch einen Prüfarzt vor der Randomisierung. Für die vorliegende Bewertung sind nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, für die vor Randomisierung im Falle der Zuteilung in den Chemotherapie-Arm eine Behandlung mit Vinflunin festgelegt wurde. Im Atezolizumab-Arm waren dies 252 und im Chemotherapie-Arm 250 Patientinnen und Patienten.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen. Es waren keine Dosisanpassungen von Atezolizumab vorgesehen.

Während die Behandlung mit Vinflunin nach einer Progression abgebrochen wurde, war eine Fortführung der Atezolizumab-Therapie nach Progression erlaubt solange die Patientin oder der Patient nach prüfärztlicher Einschätzung von der Therapie profitierte. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms nach Progression war nicht erlaubt. Weitere Einschränkungen bezüglich der Folgetherapie nach Progression gab es nicht.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem für die Analyse zum Gesamtüberleben präspezifizierten Datenschnitt vom 13.03.2017. Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten dauert noch an.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung und potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Gründe dafür umfassen abhängig vom Endpunkt informative Zensierung, mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung, unterschiedliche Behandlungs- und somit Beobachtungsdauern und fehlende Verblindung.

Zu den Endpunkten immunvermittelte UE sowie SUE sind keine verwertbaren bzw. gar keine Daten vorhanden.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen **Schmerz, Dyspnoe, Appetitminderung** und **Diarrhö** jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für die Skalen **Fatigue** und **Obstipation** liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab vor. Da beide Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet werden, ist das jeweilige Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skalen **Übelkeit und Erbrechen** sowie **Schlaflosigkeit** liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Atezolizumab vor. Darüber hinaus zeigen beide Skalen Effektmodifikationen durch das Merkmal Anteil PD-L1-positiver Immunzellen in der Tumorbiopsie (IC PD-L1). Für Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (IC0 / 1) ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin. Für Patientinnen und Patienten mit hohem

IC PD-L1-Status (IC2 / 3) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Atezolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skala **Schlaflosigkeit** zeigt sich eine weitere Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn. Da diese Effektmodifikation jedoch nur bei diesem Endpunkt auftritt und keine Daten zur Untersuchung der Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen IC PD-L1-Status und Lebermetastasen zu diesem Endpunkt vorliegen, wird für den Endpunkt Schlaflosigkeit nur die Effektmodifikation durch IC PD-L1 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich für alle Funktionsskalen bis auf die soziale Funktion jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbruch wegen UE liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Spezifische UE

Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte UE und immunvermittelte SUE liegen im Dossier keine verwertbaren oder gar keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Weitere spezifische UE

Für die weiteren Endpunkte zu ausgewählten spezifischen UE Obstipation, Neutropenie sowie febrile Neutropenie (alle CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab. Aufgrund der Größe der Effekte, die sich nicht

allein durch Störgrößeneinflüsse erklären, wird die Ergebnissicherheit zu diesen Endpunkten trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch eingestuft. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Für die spezifischen UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Pneumonitis ergeben sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Für das spezifische UE Schleimhautentzündung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Vinflunin.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit sowie unterschiedlichen Ausmaßes, zum Teil für einzelne Subgruppen. Auf der Seite der positiven Effekte ergeben sich Hinweise und Anhaltspunkte in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere bzw. schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität mit dem Ausmaß gering bis erheblich. Dem gegenüber stehen Anhaltspunkte für negative Effekte bei therapiespezifischen schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. erheblich bzw. nicht quantifizierbar. Zum Gesamtüberleben zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Atezolizumab.

In der vorliegenden Bewertung basiert der Zusatznutzen hauptsächlich auf einer Verringerung von Nebenwirkungen. Für die relevante Teilpopulation legt der pU für die Endpunkte zu Nebenwirkungen keine vollständigen Daten vor. Die Daten zu immunvermittelten UE sind zudem nur eingeschränkt oder gar nicht verwendbar.

Insgesamt gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin.

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

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie ^c	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie^d 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: 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.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie gelten.</p> <p>c: Die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie schloss Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>d: für Patientinnen und Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche infrage kommen</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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