

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.09.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht plattenepithelialer Histologie. Bei Patientinnen und Patienten mit Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem NSCLC ist Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % ^c sowie bei Erwachsenen ^b mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
2	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % ^c ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen	Pembrolizumab als Monotherapie

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 Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

c. Für die Behandlung mit Atezolizumab wird eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an einen TPS < 50 % bzw. eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an einen TPS ≥ 50 % gewertet (siehe Abschnitt 2.3.3).

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR; epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzellen; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzellen; TPS: Tumor Proportion Score

Die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen Teilfragestellung 2 bzw. Teilfragestellung 1 des pU. Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Programmed-Cell-Death-Ligand-1 (PD-L1)-Expression (Tumor Proportion Score [TPS]) < 50 % bzw. EGFR- oder ALK-positiv nach zielgerichteter Vorbehandlung
- Fragestellung 2: PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % und keine EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen

Für Fragestellung 1 benennt der pU zwar die in Tabelle 4 dargestellten Optionen des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er weicht allerdings insofern von der Festlegung des G-BA ab, als er alternativ dazu die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA um eine mögliche

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

additive Gabe von Bevacizumab (zusätzlich zur jeweiligen platinhaltigen Zweifachkombinations-Chemotherapie) unter Beachtung des Zulassungsstatus für bestimmte Patientinnen und Patienten erweitert. Darüber hinaus sieht der pU die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab als notwendige Ergänzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Den Ergänzungen des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt. Die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Für Fragestellung 2 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und benennt die Monotherapie mit Pembrolizumab.

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

Ergebnisse

Fragestellung 1: PD-L1-Expression (TPS) < 50 % bzw. EGFR- oder ALK-positiv nach zielgerichteter Vorbehandlung

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkter Vergleich

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % bzw. mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung die Studie IMpower150 heran. In dieser randomisierten kontrollierten Studie (RCT) erfolgt allerdings kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, sondern gegenüber Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin. Die Studie IMpower150 ist daher nicht geeignet, die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung gemäß Festlegung des G-BA im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten.

Indirekter Vergleich

Obwohl aus seiner Sicht Bevacizumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sein sollte, legt der pU zur Bewertung von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin + Paclitaxel über den Brückenkompator Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vor. Der Studienpool des pU umfasst 2 RCTs. Zu Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin schließt er die Studie IMpower150 ein, zu Carboplatin + Paclitaxel die Studie E4599.

Bei der Studie IMpower150 handelt es sich um eine 3-armige im Jahr 2015 gestartete und noch laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin mit oder ohne Bevacizumab mit einer Behandlung mit Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin. In die Studie wurden Erwachsene mit bestätigtem

nicht plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV unabhängig von der PD-L1-Expression sowie von einer EGFR- oder ALK-positiven Tumormutation eingeschlossen, obgleich die PD-L1-Expression sowie der EGFR- und ALK-Status für einen Studieneinschluss bekannt sein mussten. Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation konnten nur nach Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen entsprechenden zielgerichteten Therapie eingeschlossen werden. Andere Vortherapien gegen das Stadium IV des NSCLC waren nicht erlaubt. Es wurden insgesamt 1202 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Arm A, für den indirekten Vergleich nicht relevant) (N = 402), Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Arm B) (N = 400) oder Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Arm C) (N = 400) zugeteilt. Der pU legt Auswertungen zur Gesamtpopulation sowie zu einer von ihm als NEM-Population bezeichneten Teilpopulation vor. Diese umfasst Patientinnen und Patienten mit einer näherungsweise PD-L1-Expression gemäß TPS von < 50 %, d. h. mit TC0/1/2 und IC0/1/2 gemäß Ventana-PD-L1(SP142)-Immunhistochemie-Assay (nachfolgend als PD-L1-Expression < 50 % bezeichnet) bzw. mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen. Es liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation vollständige Angaben zu Patientencharakteristika vor.

Bei der Studie E4599 handelt es sich um eine im Zeitraum von 2001 bis 2005 durchgeführte randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Paclitaxel + Carboplatin mit Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin. In die Studie wurden Erwachsene mit einem anders als plattenepithelial klassifizierten NSCLC eingeschlossen, der Nachweis eines nicht plattenepithelialen NSCLC war kein Einschlusskriterium. Zudem musste zu Studieneinschluss eine fortgeschrittene (Stadium IIIB mit malignem Pleuraerguss), metastasierte (Stadium IV) oder rezidierte Erkrankung vorliegen. Eine vorangegangene systemische Chemotherapie war nicht erlaubt. Eine Erhebung der PD-L1-Expression sowie des EGFR- oder ALK-Status erfolgte in der Studie E4599 nicht. In die Studie E4599 wurden insgesamt 878 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Paclitaxel + Carboplatin (N = 444) oder Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (N = 434) zugeteilt.

Unterschiede in der Versorgung des NSCLC durch unterschiedliche Zeiträume der Studiendurchführung

Die beiden RCTs IMpower150 und E4599 unterscheiden sich im Hinblick auf den Zeitraum der Durchführung. Es liegen etwa 12 Jahre zwischen den jeweils letzten Datenschnitten der beiden Studien. Innerhalb dieses Zeitraums gab es relevante Änderungen bzw. Neuerungen in der Versorgung des NSCLC, was sich in Unterschieden in den Vor- und Folgetherapien widerspiegelt. Da die heutzutage empfohlenen zielgerichteten Therapien, wie zum Beispiel Tyrosinkinaseinhibitoren, Angiogenesehemmer oder Immuntherapien, vor 2001 noch nicht zugelassen waren, standen solche Therapien Patientinnen und Patienten der Studie E4599 als Vortherapie nicht zur Verfügung. Im Gegensatz dazu wurden in der Studie IMpower150 Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nur nach

Versagen einer vorherigen entsprechenden zielgerichteten Therapie eingeschlossen. In der Gesamtpopulation der Studie IMpower150 hatten etwa 14 % (n = 110) Patientinnen und Patienten eine solche Mutation bzw. Translokation. Für die Studie E4599 ist unklar, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer EGFR- oder ALK-positiven Tumormutation war, für die eine solche zielgerichtete Therapie vor Studieneinschluss grundsätzlich infrage gekommen wäre. Zudem zeigen sich weitere Unterschiede in der Versorgung zwischen den Studien IMpower150 und E4599 beispielsweise in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Operation im Zusammenhang mit der Krebserkrankung. So wurde in der Studie IMpower150 etwa die Hälfte (382 von 800) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss operiert, in der Studie E4599 lag der Anteil bei rund 20 % (n = 164).

Der Hauptunterschied hinsichtlich der Folgetherapien besteht darin, dass in der Studie IMpower150 mit einem Anteil von etwa 35 % (n = 117) die am häufigsten verabreichte Folgetherapie im jeweiligen Brückenkomparatorarm (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin) eine Immuntherapie war. Außerdem erhielten in der Studie IMpower150 über den Interventions- und den Brückenkomparatorarm hinweg insgesamt 9 % (n = 61) der Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen eine zielgerichtete Folgetherapie. Ende 2005 waren noch keine Immuntherapien auf dem Markt. Damit standen diese den in die Studie E4599 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht als Option für eine Folgetherapie zur Verfügung. Weiterhin liegen keine Angaben dazu vor, ob und wenn ja, wie viele Patientinnen und Patienten eine innerhalb des Studienzeitraums von 2001 bis 2005 zugelassene zielgerichtete Folgetherapie erhielten.

Patientencharakteristika nicht hinreichend ähnlich bzw. Überprüfung der Ähnlichkeit nicht möglich

Die Studie IMpower150 schloss entsprechend der Zielpopulation von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliales NSCLC ein. Im Gegensatz dazu schloss die Studie E4599 auch einen Patientenanteil von 19 % mit nicht spezifiziertem Karzinom (histologischer Typ: „not otherwise specified“ [NOS]) ein, da der Nachweis einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC für die Studie E4599 kein Einschlusskriterium war. Es fand lediglich ein Ausschluss von Patientinnen und Patienten statt, die nachweislich ein plattenepitheliales Karzinom hatten. Für die Patientinnen und Patienten mit nicht spezifiziertem Karzinom (NOS) ist somit nicht auszuschließen, dass ein plattenepitheliales NSCLC vorlag. In diesem Fall entsprächen diese Patientinnen und Patienten nicht der zu bewertenden Patientenpopulation gemäß Zulassung von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin. Auch zusätzliche Spezifizierungen zur Histologie des Karzinoms wie die Kategorisierung als Adenokarzinom sind wegen des hohen Anteils ohne Spezifizierung in der Studie E4599 nur eingeschränkt vergleichbar. In der Studie IMpower150 hatten nahezu alle Patientinnen und Patienten ein Adenokarzinom, in der Studie E4599 waren es etwa 70 %.

Fehlende Angaben zu weiteren möglicherweise prädiktiven Merkmalen zur Prüfung der Ähnlichkeit

Neben den beschriebenen Unterschieden ist für die möglicherweise prädiktiven Merkmale Raucherstatus, Zeit seit Diagnose der Erkrankung sowie Tumorgröße zu Studienbeginn keine Aussage zur Ähnlichkeit der beiden Studien möglich. Diese Merkmale wurden jeweils in nur 1 der beiden Studien erhoben. Auch die Begleitbehandlungen in den Studien können nicht verglichen werden, da diese in der Studie E4599 nicht erhoben wurden.

Zusammenfassung

Insgesamt ist die Ähnlichkeitsannahme aufgrund der beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien IMpower150 und E4599 sowie Unklarheiten in Bezug auf weitere möglicherweise prädiktive Faktoren nicht hinreichend erfüllt. Somit ist der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar.

Damit liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Fragestellung 2: PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepitheliale NSCLC und einer PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin.

Tabelle 3: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % ^c sowie bei Erwachsenen ^b mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % ^c ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.
c. Für die Behandlung mit Atezolizumab wird eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an einen TPS < 50 % bzw. eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an einen TPS ≥ 50 % gewertet (siehe Abschnitt 2.3.3).

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR; epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzellen; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzellen; TPS: Tumor Proportion Score

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.