



IQWiG-Berichte – Nr. 858

**Atezolizumab
(NSCLC;
Kombination mit Bevacizumab,
Carboplatin und Paclitaxel) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-83
Version: 1.0
Stand: 20.12.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Atezolizumab (NSCLC;
Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a
SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.09.2019

Interne Auftragsnummer

A19-83

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, 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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Vanessa Voelskow
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Marco Knelangen
- Annette Pusch-Klein
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Atezolizumab, Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02366143, NCT00021060

Keywords: Atezolizumab, Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02366143, NCT00021060

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
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	10
2.3 Fragestellung 1: PD-L1-Expression (TPS) < 50 % bzw. EGFR- oder ALK-positiv nach zielgerichteter Vorbehandlung	11
2.3.1 Informationsbeschaffung	11
2.3.2 Direkter Vergleich	12
2.3.3 Indirekter Vergleich	13
2.3.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
2.3.6 Liste der eingeschlossenen Studien	21
2.4 Fragestellung 2: PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	21
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	21
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	22
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	22
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	23
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	23
2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	24
2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	26
2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	26
2.6.3.2 Studienpool	27
2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	29

2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	30
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	30
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	30
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	30
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	31
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	32
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	32
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	32
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	32
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	32
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	33
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	33
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	33
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	33
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	33
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	40
3.2.1	Behandlungsdauer	41
3.2.2	Verbrauch	42
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	44
3.2.6	Versorgungsanteile	45
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	45
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	46
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	46

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	48
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
5	Literatur	54
	Anhang A – Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika.....	63
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin.....	4
Tabelle 3: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin.....	10
Tabelle 5: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	23
Tabelle 6: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	47
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	48
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	49
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin	63
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin ..	65
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin ..	68
Tabelle 12: Angaben zu gegen Krebs gerichteten Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Studie IMpower150)	74
Tabelle 13: Angaben zu Folgetherapien, die nicht per Protokoll vorgesehen waren – RCT, direkter Vergleich: Paclitaxel + Carboplatin vs. Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Studie E4599).....	76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin und Carboplatin + Paclitaxel	13
Abbildung 2: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation.....	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IC	Immune Cells (Immunzellen)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NEM	niedrige PD-L1-Expression (Patientinnen und Patienten mit einer näherungsweise PD-L1-Expression [TPS] < 50 % bzw. EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
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
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
TC	Tumor Cells (Tumorzellen)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala

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 in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.09.2019 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

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 Anhang. 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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 Abs. 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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- positive 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- positive 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

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

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-positiv 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.

2.2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 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

Atezolizumab (NSCLC);

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: PD-L1-Expression (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 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 (siehe Abschnitt 2.6.1). 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.

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

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 09.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 03.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 01.07.2019)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.07.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 14.10.2019)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie für den direkten Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU zieht allerdings die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) IMpower150 für einen direkten Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der durch ihn erweiterten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.2) heran. Darüber hinaus legt er zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber einer der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Paclitaxel + Carboplatin) einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Sowohl der direkte Vergleich als auch der indirekte Vergleich sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies wird nachfolgend erläutert.

2.3.2 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 [4-10] heran.

In dieser RCT erfolgt kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, sondern gegenüber Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin. Eine ausführliche Beschreibung der Studie IMpower150 findet sich in Abschnitt 2.3.3. Zur Begründung für seine Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA um Bevacizumab beruft sich der pU zum einen auf die Zulassungsstudie E4599 zu Bevacizumab, die die Wirksamkeit des Therapieregimes Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin einschließlich einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab gezeigt habe [11]. Ebenfalls zeige die Studie BEYOND an Patientinnen und Patienten chinesischer Abstammung die überlegene Wirksamkeit einer additiven Gabe von Bevacizumab zusätzlich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie [12]. Darüber hinaus sei die Wirksamkeit von Bevacizumab in 2 Metaanalysen bestätigt worden [13,14]. Weiterhin verweist der pU auf 2 Leitlinien [15,16].

Den Ergänzungen des pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt. Die additive Gabe von Bevacizumab ist gemäß Beratungsunterlagen des G-BA keine Komponente der Standardtherapie (platinhaltige Chemotherapie) im vorliegenden Anwendungsgebiet. Vielmehr schließt der G-BA Bevacizumab explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus und begründet dies insbesondere damit, dass die Leitlinien Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie) lediglich als eine mögliche Therapieoption für ausgesuchte Patientinnen und Patienten beschreiben. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko stehe eine unklare

Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber. Zusätzlich verweist der G-BA darauf, dass Bevacizumab (in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie) auch im Beschluss über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst war und dies von den Fachgesellschaften nicht kritisiert wurde [17].

Der pU legt keine Referenzen vor, die die Einschätzung des G-BA infrage stellen. Die deutsche S3-Leitlinie beschreibt, dass Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab als Alternative bei geeigneten Patientinnen und Patienten unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden kann [15]. In diese Richtung zur Einordnung von Bevacizumab in der Versorgung gehen auch Empfehlungen anderer Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) oder der European Society for Medical Oncology (ESMO) [18,19].

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.

2.3.3 Indirekter Vergleich

Der pU gibt im Dossier an, dass derzeit keine direkt vergleichende Evidenz von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliege. Obwohl aus seiner Sicht Bevacizumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sein sollte (siehe Abschnitt 2.3.2), 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 vor. Der pU führt den Vergleich über den Brückenkomparator Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin durch und schließt jeweils 1 RCT für Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin bzw. Carboplatin + Paclitaxel ein (siehe Abbildung 1).

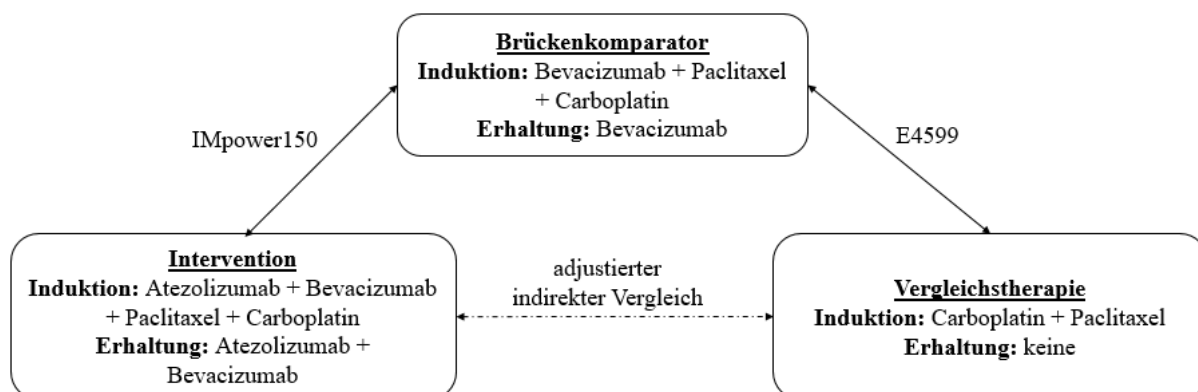


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin und Carboplatin + Paclitaxel

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Insgesamt sind die vom pU für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien IMpower150 und E4599 nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, weil die eingeschlossenen Studien nicht ähnlich genug sind.

Die Studien und ihre fehlende Eignung für den indirekten Vergleich werden nachfolgend beschrieben. Weitere Informationen zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studien IMpower150 und E4599 [11,20-26] sind in Anhang A dargestellt.

Studie IMpower150

Bei der Studie IMpower150 handelt es sich um eine 3-armige 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 histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand-1(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. Weiteres Einschlusskriterium war ein guter bis maximal leicht eingeschränkter Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1). 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.

Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe wurde in der Studie IMpower150 zentral unter Verwendung eines Ventana-PD-L1(SP142)-Immunhistochemie-Assays bestimmt. Dabei wird sowohl der Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen (TC) als auch der Anteil PD-L1-positiver Immunzellen (IC) bestimmt und dieser jeweils ins Verhältnis zum Tumoreal gesetzt. Das Ergebnis dieser Berechnungen zum prozentualen Anteil PD-L1-positiver Zellen wird für die TC und die IC jeweils in 4 Kategorien eingeteilt, die von der Kategorie 0 für eine fehlende oder sehr niedrige ($< 1\%$) PD-L1-Expression bis Kategorie 3 für eine hohe PD-L1-Expression reicht [27]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine PD-L1-Expression gemäß Ventana-SP142 von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an die Population gemäß Fragestellung des G-BA mit einem Tumor Proportion Score (TPS) $< 50\%$ angesehen. Komplementär dazu wird eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 gemäß Ventana-SP142 als Annäherung an eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gemäß TPS gewertet [27-29].

Der EGFR- und ALK-Status wurde in der Studie IMpower150 während des Screenings bei allen Patientinnen und Patienten entweder zentral oder lokal bestimmt. Die zentralen Tests wurden unter anderem unter Verwendung der folgenden Kits durchgeführt: Ventana-anti-ALK-Test (D5F3) (Immunhistochemie-Kit zur Bestimmung des ALK-Status), Cobas-V1 oder -V2 (jeweils Cobas-EGFR-Mutations-Tests) und Next-Generation-Sequencing (NGS).

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

In die Studie IMpower150 wurden insgesamt 1202 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Arm A) (N = 402), Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Arm B) (N = 400) oder Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Arm C) (N = 400) zugeteilt. Arm A der Studie IMpower150 ist dabei für den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich nicht relevant und wird daher nicht weiter betrachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) und PD-L1-Expression (TC3 und jegliches IC vs. TC0/1/2 und IC2/3 vs. TC0/1/2 und IC0/1).

Die Behandlung erfolgte sowohl im Interventionsarm (Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel) als auch im Kontrollarm (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin) gemäß den Vorgaben der Fachinformation [30-32] bzw. im Kontrollarm erfolgte die Gabe von Carboplatin gemäß den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) [3]. Im Interventionsarm folgte auf die Induktionsphase mit 4 oder 6 Zyklen eine Erhaltungsphase mit Atezolizumab + Bevacizumab. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten nach Abschluss von 4 oder 6 Zyklen als Erhaltungs-therapie eine Monotherapie mit Bevacizumab (siehe Tabelle 10). Es liegen keine Angaben vor, wie viele Patientinnen und Patienten solche Erhaltungs-therapien erhalten haben.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Tod behandelt. Eine Weiterbehandlung mit Atezolizumab über Krankheitsprogression hinaus war allerdings möglich, wenn im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Es gab keine Vorgaben bezüglich der Folgetherapien.

Die primären Endpunkte der Studie IMpower150 waren das Gesamtüberleben sowie das über die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt erhobene progressionsfreie Überleben (PFS) nach RECIST (Version 1.1). Des Weiteren wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE(unerwünschtes Ereignis)-Endpunkte erhoben. Der Schweregrad der UEs wurde in der Studie IMpower150 anhand der CTCAE-Kriterien in der Version 4.0 eingestuft.

Vom pU ausgewertete (Teil-)Populationen

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 < 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. solche mit einer EGFR- oder ALK-positiven Tumormutation. Die NEM-Population stellt die bestmögliche Annäherung an die Population gemäß Fragestellung des G-BA dar. Für die Ergebnisse zu UEs legt der pU allerdings ausschließlich Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie IMpower150 vor.

Atezolizumab (NSCLC);

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Der pU zieht die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie IMpower150 zur Ableitung des Zusatznutzens heran und begründet dies damit, dass ein Überlebensvorteil von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin unabhängig vom PD-L1-Status gegeben sei und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % in der Gesamtpopulation bei weniger als 20 % liegt.

Datenschnitte

Für die Studie IMpower150 liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 15.09.2017 (1. Datenschnitt): finale PFS-Analyse und 1. Interimsanalyse für Gesamtüberleben
- 22.01.2018 (2. Datenschnitt): 2. Interimsanalyse für Gesamtüberleben

Zu dem 1. Datenschnitt wurden alle vom pU im Dossier dargestellten Endpunkte ausgewertet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunkte zu UEs liegen darüber hinaus Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vor. Beide Datenschnitte waren präspezifiziert. Der pU zieht für alle im Dossier vorgelegten Endpunkte jeweils den letzten Datenschnitt heran.

Studie E4599

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. Weiteres Einschlusskriterium war ein guter bis leicht eingeschränkter Allgemeinzustand (ECOG-PS \leq 1). Eine vorangegangene systemische Chemotherapie war nicht erlaubt.

Eine Erhebung der PD-L1-Expression erfolgte in der Studie E4599 nicht. Auch der EGFR- und ALK-Status sind für die in die Studie E4599 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unbekannt, da diese nicht ermittelt wurden.

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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium IIIB mit Pleuraerguss vs. Stadium IV oder rezidiert), vorangegangener Strahlentherapie (ja vs. nein), Gewichtsverlust innerhalb der letzten 6 Monate (< 5 % vs. \geq 5 %), sowie nach dem Vorliegen einer messbaren Erkrankung (ja vs. nein) gemäß RECIST in der Version nach [33].

Die Behandlung mit Bevacizumab und Paclitaxel erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Bevacizumab [32] bzw. die Gabe von Carboplatin erfolgte gemäß den

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) [3]. Die Dauer der Behandlung betrug im Paclitaxel + Carboplatin-Arm maximal 6 Zyklen ohne anschließende Erhaltungstherapie. Im Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin-Arm folgte auf die Induktionsphase mit 6 Zyklen der Dreifachkombination ohne Krankheitsprogression eine Erhaltungsphase mit Bevacizumab. Im Brückenkomparatorarm (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin) erhielten während der Induktions- und Erhaltungsphase in der Gesamtpopulation 276 (63,6 %) Patientinnen und Patienten > 5 Zyklen mit Bevacizumab.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der beschriebenen maximalen Behandlungsdauern bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizität behandelt. Es gab keine Vorgaben bezüglich der Folgetherapien.

Der primäre Endpunkt der Studie E4599 war das Gesamtüberleben. Als weitere patientenrelevante Endpunkte sah das Protokoll ausschließlich die systematische Erhebung nicht hämatologischer UEs der CTCAE-Grade 3–5 sowie hämatologischer UEs der CTCAE-Grade 4–5 vor. Andere UEs mussten per Protokoll nicht regelhaft durch die Prüferinnen und Prüfer berichtet werden. Der Schweregrad der UEs wurde in der Studie E4599 anhand der CTCAE-Kriterien in der Version 2.0 eingestuft.

Da für die Studie E4599 weder Informationen zur PD-L1-Expression noch zum EGFR- oder ALK-Status vorliegen, zieht der pU die Daten der Gesamtpopulation heran.

Datenschnitte

Für die Studie E4599 wurden 3 Datenschnitte durchgeführt. Bei den ersten beiden Datenschnitten handelt es sich um Interimsanalysen zum Gesamtüberleben (Datenschnitte am 07.09.2004 und 09.02.2005), beim 3. Datenschnitt handelt es sich um die finale Analyse. Der finale Datenschnitt erfolgte am 30.12.2005.

Der pU zieht für alle im Dossier vorgelegten Endpunkte jeweils die finale Analyse heran.

Unzureichende Ähnlichkeit der vom pU eingeschlossenen Studien IMpower150 und E4599

Die Studien IMpower150 und E4599 untersuchen zwar Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin bzw. eine der vom G-BA festgelegten Optionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Paclitaxel + Carboplatin). Voraussetzung für einen indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkomparator ist jedoch die hinreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Diese ist bezüglich verschiedener Charakteristika nicht gegeben. Darüber hinaus fehlen Informationen, die für die Prüfung der Ähnlichkeit wichtig wären.

Unterschiede in der Versorgung des NSCLC durch unterschiedliche Zeiträume der Studiendurchführung

Die Studien 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 (siehe Tabelle 9). Innerhalb dieses Zeitraums gab es relevante Änderungen bzw. Neuerungen in der Versorgung des NSCLC, was sich in Unterschieden in den Vor- und Folgetherapien widerspiegelt.

Vorthérapien

Während in der Studie IMpower150 Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nur nach Versagen einer vorherigen entsprechenden zielgerichteten Therapie eingeschlossen werden konnten, war in der Studie E4599 eine zielgerichtete Vorbehandlung von Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit den heutzutage empfohlenen Therapien, wie zum Beispiel Tyrosinkinaseinhibitoren, Angiogenesehemmer oder Immuntherapien [15,34], nicht möglich, da diese erst nach Beginn der Studie E4599 im Jahr 2001 zugelassen wurden. Darüber hinaus ist für die Studie E4599 unklar, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer EGFR- oder ALK-positiven Tumormutation war, für die eine solche zielgerichtete Therapie infrage gekommen wäre. In der NEM-Population und in der Gesamtpopulation der Studie IMpower150 hatten 17 % (n = 110) bzw. etwa 14 % (n = 110) Patientinnen und Patienten eine solche Mutation bzw. Translokation. Ein weiterer Unterschied in der Versorgung zwischen den Studien IMpower150 und E4599 zeigt sich beispielsweise auch in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Operation im Zusammenhang mit der Krebserkrankung. So wurden in der Studie IMpower150 etwa die Hälfte (382 von 800) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss im Zusammenhang mit der Krebserkrankung operiert, in der Studie E4599 lag der Anteil bei rund 20 % (n = 164).

Folgetherapien

Auch hinsichtlich der Folgetherapien zeigen sich zwischen den Studien IMpower150 und E4599 relevante Unterschiede. Der Hauptunterschied besteht darin, dass in der Studie IMpower150 mit einem Anteil von etwa 35 % (n = 117) die am häufigsten verabreichte Folgetherapie im Brückenkomparatorarm (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin) eine Immuntherapie war. So erhielten zum Beispiel in der Studie IMpower150 etwa 30 % (n = 98)

aus dem Brückenkomparatorarm Nivolumab als Folgetherapie. Außerdem erhielten über den Interventions- und den Brückenkomparatorarm hinweg in der Studie IMpower150 insgesamt 9 % (n = 61) Patientinnen und Patienten eine zielgerichtete Folgetherapie. Dabei beziehen sich diese Angaben auf Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und den früheren Datenschnitt zum 15.09.2017, da weder für die NEM-Population noch für die Gesamtpopulation noch für den letzten Datenschnitt hierzu Angaben vorliegen. Der Anteil an Patientinnen und Patienten der eigentlich relevanten NEM-Population (umfasst Patientinnen und Patienten unabhängig von EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen) mit einer zielgerichteten Folgetherapie in der Studie IMpower150 wird durch diese Angabe also unterschätzt. In der Studie E4599 waren zum Datenschnitt am 30.12.2005 noch keine Immuntherapien auf dem Markt und standen damit 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. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie als Folgebehandlung unterscheidet sich zwischen den Studien insofern, als in der Studie IMpower150 insgesamt 27 % (n = 190) Patientinnen und Patienten eine solche Folgetherapie erhielten, während der Anteil in der Studie E4599 mit 49 % (n = 425) insgesamt fast doppelt so hoch war.

Patientencharakteristika nicht hinreichend ähnlich bzw. Überprüfung der Ähnlichkeit nicht möglich

In die Studie IMpower150 wurden entsprechend der Zielpopulation von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliales NSCLC eingeschlossen. Im Gegensatz dazu wurde in die Studie E4599 mit 18,8 % ein hoher Patientenanteil mit nicht spezifiziertem Karzinom (histologischer Typ: „not otherwise specified“ [NOS], siehe Tabelle 11) eingeschlossen, 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 (siehe Tabelle 9). 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 (94,3 %) Patientinnen und Patienten ein Adenokarzinom, in der Studie E4599 waren es 68,6 %. Der maximale Anteil an Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom ist damit in der Studie E4599 in jedem Fall geringer als in der Studie IMpower150, da selbst unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten in der Studie E4599 mit nicht spezifiziertem Karzinom ein Adenokarzinom gehabt hätten, der Anteil mit Adenokarzinom in der Studie E4599 bei 87,4 % läge. Zudem ist, wie bereits beschrieben, für die Studie E4599 unklar, wie hoch der Anteil an

Patientinnen und Patienten mit einer EGFR- oder ALK-positiven Tumormutation war. Für diese Patientinnen und Patienten ist eine zielgerichtete Vorbehandlung Voraussetzung für eine Therapie mit Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin. Eine solche Vorbehandlung stand den betreffenden Patientinnen und Patienten in der Studie E4599 allerdings nicht zur Verfügung.

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 Tumorgöße zu Studienbeginn keine Aussage zur Ähnlichkeit der beiden Studien möglich. Diese Merkmale wurden jeweils in nur 1 der beiden Studien erhoben (siehe Tabelle 11). 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.

2.3.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepitheliales NSCLC und einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % bzw. mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung liegen keine geeigneten 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.

2.3.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU 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 plattenepitheliales NSCLC und einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % bzw. mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung keine geeigneten Daten

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf den von ihm herangezogenen direkten und indirekten Vergleichen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.3.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

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

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 09.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 03.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 01.07.2019)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.07.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 14.10.2019)

Der pU hat in seinem Dossier keine Studie zur Fragestellung 2 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU 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 keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für Fragestellung 2 keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin –
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	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.

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 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

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

Für Fragestellung 1 (Teilfragestellung 2 gemäß pU) benennt der pU zwar die in Tabelle 4 dargestellten Optionen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings erweitert

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

der pU alternativ dazu jede Option des G-BA um eine mögliche additive Gabe von Bevacizumab (zusätzlich zur jeweiligen platinhaltigen Zweifachkombinations-Chemotherapie) unter Beachtung des Zulassungsstatus für bestimmte Patientinnen und Patienten. Auch die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab sieht er als notwendige Ergänzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Für den direkten Vergleich wählt der pU Carboplatin + Paclitaxel, ergänzt um eine mögliche additive Gabe von Bevacizumab, als Vergleichstherapie aus. Für den adjustierten indirekten Vergleich wählt der pU aus den Optionen des G-BA Carboplatin + Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Den Ergänzungen des pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt daher auf Grundlage der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Bei Fragestellung 2 (Teilfragestellung 1 gemäß pU) folgt mit der Benennung von Pembrolizumab als Monotherapie der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie. Innerhalb des Anwendungsgebiets unterscheidet der pU gemäß Fragestellungen des G-BA zwischen den Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression gemäß TPS $<$ 50 % bzw. mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung (entspricht Fragestellung 1 der Nutzenbewertung) und Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression gemäß TPS \geq 50 % ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutation (entspricht Fragestellung 2 der Nutzenbewertung). Die Bewertung soll auf Basis von patientenrelevanten Endpunkte erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist insgesamt angemessen. Zur Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt 2.6.1. Da für die Bewertung keine geeigneten Daten vorliegen, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU herangezogenen Endpunkte nicht kommentiert.

Einschlusskriterien

Insgesamt sind die vom pU aufgeführten Einschlusskriterien geeignet, relevante Studien zu identifizieren.

Vergleichstherapie***PD-L1-Expression***

Beim Einschlusskriterium Vergleichstherapie unterscheidet der pU zum einen gemäß Fragestellungen des G-BA zwischen den Teilpopulationen mit einer PD-L1-Expression basierend auf dem TPS < 50 % bzw. mit EGFR- oder ALK-positiver Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung (entspricht Fragestellung 1 der Nutzenbewertung) und mit einer PD-L1-Expression basierend auf dem TPS \geq 50 % und keiner EGFR- oder ALK-positiven Tumormutation (entspricht Fragestellung 2 der Nutzenbewertung). Für die Behandlung mit Atezolizumab sieht er 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 \geq 50 % an. Diesem Vorgehen wird gefolgt, eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als PD-L1-Expression < 50 % bezeichnet sowie eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als PD-L1-Expression \geq 50 % (siehe dazu Abschnitt 2.3.3).

Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Bevacizumab (Fragestellung 1)

Wie in Abschnitt 2.6.1 beschrieben, ergänzt der pU für Fragestellung 1 die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA um eine mögliche additive Gabe von Bevacizumab (zusätzlich zu den jeweiligen platinhaltigen Zweifachkombinations-Chemotherapien). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da hierdurch jedoch keine potenziell relevante Studie übersehen wird, bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Brückenkompator

Der pU beschreibt, aus der Informationsbeschaffung zu RCTs mit Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin für Fragestellung 1 einen für einen adjustierten Vergleich gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie geeigneten Brückenkompator auszuwählen. Der pU wählt auf Basis der Studie IMpower150 Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin als Brückenkompator für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin + Paclitaxel. Diese Wahl des Brückenkompators durch den pU wurde im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung für den direkten Vergleich überprüft und ist adäquat, obgleich der pU seine Wahl nicht begründet. Die Studie IMpower150 ist die einzige RCT mit der Intervention Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Anwendungsgebiet, die grundsätzlich auch einen adjustierten indirekten Vergleich über Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Arm A der Studie IMpower150, siehe Tabelle 9) erlauben würde.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da für die vorliegende Bewertung keine geeigneten Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU herangezogenen Endpunkte nicht kommentiert.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der 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

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienselektion. Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs 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.

Durch die Überprüfung wurde weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine relevante Studie für den direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Die Studie IMpower150, die der pU für Fragestellung 1 dieser Nutzenbewertung für den Vergleich mit der durch ihn ergänzten zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzieht, ist zur Beantwortung der Fragestellung 1 gemäß Festlegung des G-BA nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.1).

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Atezolizumab gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Zusätzlich hat der pU zur Identifizierung relevanter Studien für indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs separate bibliografische Recherchen und Suchen in Studienregistern zu dem

Brückenkompator Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin durchgeführt. Da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich unabhängig von der Vollständigkeit des Studienpools zur Ableitung eines Zusatznutzens für Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 2.3.3), wird die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich nicht weiter kommentiert.

2.6.3.2 Studienpool

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

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

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings zieht er die Studie IMpower150 für den direkten Vergleich gegenüber der durch ihn um Bevacizumab erweiterten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin + Paclitaxel heran. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Studie IMpower150 die Fragestellung 1 gemäß Festlegung des G-BA nicht beantwortet (siehe Abschnitt 2.3.2).

Indirekter Vergleich

Obwohl aus Sicht des pU Bevacizumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sein sollte (siehe Abschnitt 2.3.2), 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 und schließt in seinen Studienpool 2 Studien ein.

Zu Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin schließt der pU die Studie IMpower150 zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin mit Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ein. Zu Carboplatin + Paclitaxel schließt der pU die Studie E4599 zum Vergleich von Carboplatin + Paclitaxel mit Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ein.

Über die Studie E4599 hinaus identifiziert der pU weitere Studien, die über den Brückenkompator Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin grundsätzlich ebenfalls einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber einer der vom G-BA festgelegten Optionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben (Paclitaxel + Carboplatin: JO19907 [35], BEYOND [12], 20050190 [36,37], Johnson 2004 [38]; Pemetrexed + Carboplatin: PRONOUNCE [39] und GO27821 [40,41]; Pemetrexed + Cisplatin: ERACLE [42] und NVALT 22 [43] [Letztere vom pU bei den Studien zu Paclitaxel + Carboplatin aufgeführt]). Diese Studien berücksichtigt der pU allerdings nicht in seinem adjustierten indirekten Vergleich von Atezolizumab +

Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin mit Paclitaxel + Carboplatin, da die Studien aus seiner Sicht entweder für den indirekten Vergleich nicht geeignet sind und / oder nicht gegenüber der von ihm ausgewählten Option zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Paclitaxel + Carboplatin durchgeführt wurden.

Für die Studien JO19907 und BEYOND begründet er den Ausschluss aus dem indirekten Vergleich damit, dass ausschließlich Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung untersucht worden seien. Hierdurch sei die Vergleichbarkeit des jeweiligen Patientenkollektivs mit der Studie IMpower150 und auch die Übertragbarkeit möglicher Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als sehr eingeschränkt anzusehen. Hinsichtlich der Studie Johnson 2004 seien Intervention und Patientenkollektiv mit der Studie IMpower150 aufgrund der sehr kleinen Fallzahl und eines zusätzlich stattgefundenen Cross-overs zwischen den Studienarmen nur schlecht vergleichbar. Die beiden aus der Studie 20050190 potenziell relevanten Arme seien aufgrund unterschiedlicher Histologie der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht miteinander vergleichbar sowie beide als Kontrollarme zu den eigentlichen Verumarmen konzipiert worden.

Das Vorgehen des pU, die Studien nicht für einen indirekten Vergleich gegenüber der Studie IMpower150 heranzuziehen, ist mit teils abweichender Begründung sachgerecht. Der pU ist mit diesem Vorgehen jedoch beispielsweise bei den Studien Johnson 2004 und 20050190 inkonsistent zum Einschluss der Studie E4599, die genauso wie die durch den pU ausgeschlossenen Studien nicht hinreichend ähnlich zur Studie IMpower150 ist. Die Hauptgründe für den Ausschluss der vom pU neben der RCT E4599 identifizierten Studien werden im Folgenden beschrieben.

Ausschlussgründe für die weiteren vom pU identifizierten Studien mit Paclitaxel + Carboplatin

Bei den Studien JO19907 und BEYOND handelt es sich wie vom pU beschrieben jeweils um Studien an Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung. Allerdings ist der Unterschied in der Abstammung zwischen den Studien JO19907, BEYOND und IMpower150 nicht der Grund für eine fehlende hinreichende Ähnlichkeit. Ausschlaggebend ist vielmehr der um etwa 20 Prozentpunkte höhere Anteil an EGFR-Mutationen in dieser Patientenpopulation im Vergleich mit Patientinnen und Patienten anderer Abstammung [12,44,45]. Die Prognose von Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation ist dabei – insbesondere nach zielgerichteter Therapie – deutlich besser als in einer nicht nach dem Mutationsstatus selektierten Patientenpopulation im metastasiertem Stadium und ohne zielgerichtete Behandlung [12,15,35,45-48].

In der Studie Johnson 2004 sind die Patientencharakteristika nicht hinreichend mit der Studie IMpower150 vergleichbar. So wurden in die Studie Johnson 2004 auch etwa 20 % (n = 20) Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie eingeschlossen. Angaben zu den Patientencharakteristika liegen dabei ausschließlich für die Gesamtpopulation zu den Merkmalen Geschlecht, ECOG-PS, Erkrankungsdauer, Vortherapien, Histologie und

Atezolizumab (NSCLC);

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Erkrankungsstadium vor. Darüber hinaus hatten in der Gesamtpopulation nur etwa 60 % (n = 60) ein Adenokarzinom, wohingegen in der Studie IMpower150 nahezu alle Patientinnen und Patienten ein Adenokarzinom hatten.

In einen der potenziell relevanten Arme der Studie 20050190 konnten auch Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie eingeschlossen werden. Dabei ist keine Angabe zur tatsächlichen Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie verfügbar.

In Übereinstimmung mit dem pU werden die Studien JO19907, BEYOND, 20050190 und die Publikation von Johnson 2004 deshalb als nicht geeignet für einen indirekten Vergleich mit der Studie IMpower150 angesehen.

Ausschlussgründe für die weiteren vom pU identifizierten Studien mit den Optionen:

Pemetrexed + Carboplatin bzw. Pemetrexed + Cisplatin

Da der pU aus den Optionen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Paclitaxel + Carboplatin auswählt, ist das Vorgehen, die Studien PRONOUNCE, GO27821, ERACLE und NVALT 22 zu den weiteren Optionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zum indirekten Vergleich heranzuziehen, adäquat. Der pU führt dennoch auch für diese Studien Gründe für die aus seiner Sicht fehlende hinreichende Ähnlichkeit mit der Studie IMpower150 an. Aufgrund der Auswahl des pU von Paclitaxel + Carboplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie werden die Ausführungen des pU hierzu allerdings nicht weiter kommentiert.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.3.3.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen (Fragestellung 2) identifiziert der pU keine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch die Überprüfung der Vollständigkeit ergab keine relevante RCT.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine relevante RCT vor (siehe Abschnitt 2.3.2). Die Angaben des pU zu Studienergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber Carboplatin + Paclitaxel ist zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % bzw. EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung (Fragestellung 1) nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

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

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin herangezogen.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU legt die Studie IMpower150 für einen direkten Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber seiner ergänzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitte 2.2 und 2.6.1) vor. Darüber hinaus zieht er zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA einen adjustierten indirekten Vergleich heran.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt er für die jeweiligen Vergleiche separat. Er sieht die Ergebnissicherheit des direkten Vergleichs als hinreichend für einen Beleg an und die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs als hinreichend für die Kategorie Anhaltspunkt.

Da die vorgelegten Vergleiche beide für die Bewertung eines Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3.1), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht weiter kommentiert.

2.6.8.2 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

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

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings kommt aus Sicht des pU über die vom G-BA festgelegten Optionen hinaus eine mögliche additive Gabe von Bevacizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht (siehe Abschnitte 2.2 und 2.6.1). Daher zieht er zunächst die RCT IMpower150 zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin mit Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin als direkt vergleichende Evidenz heran. Um allerdings auch die Auffassung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, führt der pU zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin + Paclitaxel über die Studien IMpower150 und E4599 durch.

Der pU führt aus, die Ergebnisse beider Vergleiche zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Er leitet dabei jeweils basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.3.1) zunächst für den von ihm vorgelegten direkten Vergleich gegenüber seiner ergänzten zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab sowie für den von ihm vorgelegten indirekten Vergleich einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. In der Gesamtschau sei unter Berücksichtigung aller vorliegenden und im Dossier beschriebenen Daten, unabhängig von der herangezogenen Vergleichstherapie, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gerechtfertigt.

Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten, zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.3.3.

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

Da der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen keine direkt vergleichende Studie identifiziert, leitet er keinen Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung ist sachgerecht.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche damit, dass derzeit keine direkt vergleichende Evidenz von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliege. Allerdings liege mit der Zulassungsstudie IMpower150 Evidenz aus einem direkten Vergleich zu einer zugelassenen, sehr gut wirksamen, sicheren sowie von internationalen Leitlinien empfohlenen als auch in der Versorgungsrealität relevanten Therapieoption vor. Um dennoch den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie beurteilen zu können, habe der pU für das Dossier zusätzlich den in Abschnitt 2.3.3 beschriebenen indirekten Vergleich vorgelegt. Bei den für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien IMpower150 und E4599 handele es sich um hinlänglich ähnliche Studien. Der pU zieht beide vorgelegten Vergleiche zur Ableitung des Zusatznutzens heran (siehe Abschnitt 2.6.8.2).

Die vom pU vorgelegten Daten sind allerdings nicht geeignet einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3.3).

2.6.9.2 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 + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin herangezogen.

2.6.9.3 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.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Dies wird nicht weiter kommentiert, da vom pU keine relevanten Daten vorgelegt wurden.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie 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

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Fachinformation [30]. Demnach ist Atezolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin angezeigt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie. Laut Fachinformation ist Atezolizumab in der vorliegenden Kombination bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [49].

Die Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unterteilt sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA in

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % sowie Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach Vorbehandlung mit einer auf diese Mutationen zielgerichteten Therapie (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen (Fragestellung 2).

Darüber hinaus wird seitens des G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen therapeutischen Bedarf für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC. Dies begründet er u. a. mit einer ungünstigen Überlebensprognose und mit einem begrenzten Ansprechen auf vorhandene Therapieoptionen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte (siehe Abbildung 2). Dabei berechnet der pU sowohl eine aus seiner Sicht

plausibelste Anzahl als auch eine Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation anhand alternativer Quellen. Im Folgenden wird ausschließlich die Herleitung der Spanne beschrieben und bewertet, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

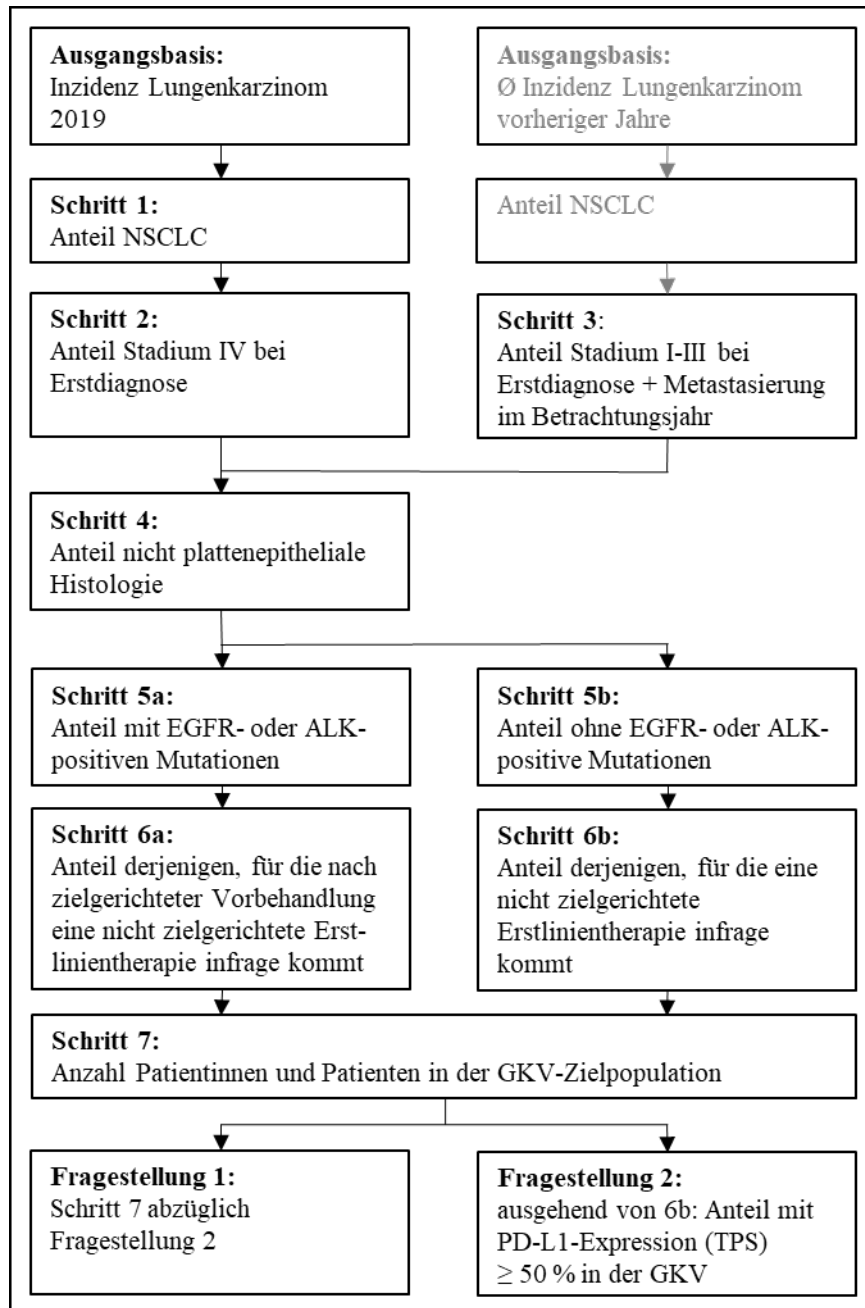


Abbildung 2: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangsbasis für seine Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019. Mittels einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut (RKI) für die geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Lungenkrebses der Jahre 2004 bis 2014 [50] und der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W2015) [51] schätzt der pU insgesamt 59 800 inzidente Patientinnen und Patienten für das Betrachtungsjahr 2019.

1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 75,2 % bis 78,2 % für Frauen und von 79,8 % bis 82,5 % für Männer an. Die unteren Anteilswerte bestimmt der pU anhand einer Registerstudie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), in die ca. 132 000 Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebsdiagnose zwischen 2002 und 2010 eingeschlossen wurden [52]. Die Obergrenzen basieren laut pU auf einer Auswertung von Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zu Patientinnen und Patienten der Jahre 2009 bis 2014 [53].

2) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC bei Erstdiagnose

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium IV bei Erstdiagnose stützt sich der pU erneut auf die beschriebenen Registeranalysen. Den Angaben der ADT entnimmt er eine Untergrenze von 53,3 % für Frauen und 47,9 % für Männer [53]. Als Obergrenze setzt der pU auf Grundlage der Daten der GEKID [52] 56,5 % für Frauen und 50,9 % für Männer an.

3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf Fernmetastasen aufweisen

Der pU führt aus, dass bei alleiniger Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC bei Erstdiagnose im vorliegenden Anwendungsgebiet diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die aus früheren Stadien (I bis III) im Krankheitsverlauf eine Progression in Form von Fernmetastasen aufweisen und damit der Zielpopulation zuzurechnen sind. Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf Fernmetastasen aufweisen wie folgt:

Zur Berechnung der Untergrenze entnimmt der pU den Angaben der ADT [53] zunächst den Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I bis III befinden (46,7 % für Frauen und 52,1 % für Männer). Anschließend ermittelt er einen Anteilswert von 36,5 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung erleiden (kumulative Inzidenz). Dieser Wert basiert auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) für Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 1998 bis 2016 [54].

Für die Obergrenze verweist der pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I bis III befinden, auf die Angaben der GEKID [52]. Demnach befinden sich 43,5 % der Frauen und 49,1 % der Männer bei Erstdiagnose in den Stadien I bis III. Anschließend setzt der pU auf Basis der Auswertung des TRM [54] einen Anteilswert von 40,4 % als Obergrenze an. Dieser beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die bei Erstdiagnose keine Metastasierung aufwiesen und im maximal verfügbaren

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Beobachtungszeitraum von 15 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung erleiden (kumulative Inzidenz).

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die im Jahr 2019 in ein metastasiertes Stadium progredieren, überträgt der pU für die Berechnung der Untergrenze die beschriebenen Anteile auf einen von ihm geschätzten Mittelwert der inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC der vorherigen 5 Jahre [51,52,55]. Für die Berechnung der Obergrenze überträgt der pU analog dazu die entsprechenden Anteile auf einen Mittelwert der inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC der vorherigen 15 Jahre (2004-2018) [51,53,55,56].

4) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC und nicht plattenepithelialer Histologie

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC, die eine nicht plattenepitheliale Histologie aufweisen, setzt der pU eine Spanne von 63,1 % bis 78,6 % an. Diese Spanne überträgt der pU auf die Summe der Neuerkrankungen aus Schritt 2 und der Patientinnen und Patienten mit Progression aus Schritt 3. Für den unteren Anteilswert zieht der pU mit Verweis auf das Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab aus dem Jahr 2016 das Ergebnis der deutschen Kohorte der LENS-Studie heran [57]. Bei dieser handelt es sich um eine zwischen 2009 und 2014 durchgeführte Beobachtungsstudie, in die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV aus 4 europäischen Ländern, darunter 206 aus Deutschland, eingeschlossen wurden. Den oberen Anteilswert entnimmt der pU einer Auswertung des Registers der Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). Die Auswertung des CRISP-Registers umfasst 2204 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC seit Rekrutierungsbeginn im Dezember 2015 bis Juli 2018 in Deutschland [58].

5a) Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ALK-positiver Tumormutation verweist der pU auf verschiedene Leitlinien [15,18,59-61] und vorherige Dossiers zur Nutzenbewertung [62,63], denen er eine Spanne von 2 % bis 7 % entnimmt.

Für Patientinnen und Patienten mit EGFR-positiver Tumormutation setzt der pU eine Spanne von 4,9 % bis 15,1 % an. Den unteren Anteilswert entnimmt er einer Kohortenstudie mit neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2009 und 2010 von Boch et al. [64]. Zur Herleitung des oberen Anteilswerts zieht der pU die Auswertung des CRISP-Registers [58] heran.

Insgesamt weisen somit laut pU 6,9 % bis 22,1 % der Patientinnen und Patienten EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen auf.

5b) Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen

Anhand der Gegenwahrscheinlichkeit zum Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen aus Schritt 5a bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne eine solche Mutation. Dementsprechend nimmt der pU an, dass 77,9 % bis 93,1 % der Patientinnen und Patienten keine EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen aufweisen.

6a) Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen, für die nach zielgerichteter Vorbehandlung eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie infrage kommt

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen aus Schritt 5a, die nach zielgerichteter Therapie eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten, zieht der pU die bereits beschriebene Auswertung des CRISP-Registers heran [58]. Demnach erhalten laut pU 16,7 % der Patientinnen und Patienten mit ALK-positiver Tumormutation und 37,6 % der Patientinnen und Patienten mit EGFR-positiver Tumormutation nach zielgerichteter Therapie eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie.

6b) Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, für die eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie infrage kommt

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 5b, die keine EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen aufweisen, setzt der pU Anteilswerte von 76,9 % bis 78,5 % für diejenigen an, die eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten. Der untere Anteilswert basiert auf der deutschen Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie (211 Patientinnen und Patienten im Stadium IV) [65]. Für den oberen Anteilswert zieht der pU eine deutsche Registerauswertung zu den Beobachtungsjahren 2009 bis 2014 heran [66] und verweist auf bereits abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren [67-71].

7) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils in Höhe von 87,4 % [51,72] berechnet der pU insgesamt eine Anzahl von 12 467 bis 17 921 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Aufteilung der Zielpopulation in Teilpopulationen für Fragestellung 1 und 2

Für die Aufteilung der GKV-Zielpopulation für die einzelnen Fragestellungen zieht der pU die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 heran [69]. Auf dieser Basis setzt er einen Anteil in Höhe von 28,9 % für diejenigen Patientinnen und Patienten an, die eine PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % aufweisen. Diesen Anteil sowie den GKV-Anteil überträgt der pU für die Teilpopulation der Fragestellung 2 auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 6b. Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 reduziert der pU das Ergebnis aus Schritt 7 um die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2.

Auf diese Weise schätzt der pU

- 9465 bis 12 994 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % sowie Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach Vorbehandlung mit einer auf diese Mutationen zielgerichteten Therapie (Fragestellung 1) und
- 3002 bis 4927 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % und ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen (Fragestellung 2)

in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Außerdem führen einige der vom pU herangezogenen Quellen zu Unsicherheiten. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Zur Ausgangsbasis

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019 mittels linearer Regression auf 59 800 Patientinnen und Patienten. Im Vergleich zu Prognosen des RKI, liegt der pU damit näher an der Schätzung für das Jahr 2020 mit 59 900 Neuerkrankungen [73], während das RKI für das Jahr 2018 lediglich 55 700 Neuerkrankungen geschätzt hat [74].

Zu Schritt 1

Die vom pU angegebenen Anteile des NSCLC an allen Lungenkarzinomen lassen sich anhand der Angaben des pU rechnerisch sowie methodisch nicht im Detail nachvollziehen. Nähere Angaben zur Methodik bei der Einteilung in histologische Gruppen wären wünschenswert. Im Vergleich zu bisherigen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten und in Anbetracht der Quellen liegen diese Anteilswerte jedoch in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Es ist darauf hinzuweisen, dass eine aktuellere Auswertung der ADT verfügbar ist, die zusätzlich Angaben zu Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 2015 und 2016 enthält [75].

Zu Schritt 3

Zur Ausgangsbasis der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im metastasiertem Stadium addiert der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die in früheren Stadien in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren. Dies ist nachvollziehbar, da sich der Begriff der Erstlinie auf eine 1. medikamentöse Therapie innerhalb des metastasierten Stadiums bezieht. Für diese Patientengruppe kommt demnach auch eine Erstlinie mit Atezolizumab infrage, obwohl diese bereits eine

Therapie für ein früheres Stadium erhalten haben. Abweichend zu den Berechnungen der GKV-Zielpopulation einiger vorheriger Dossiers in ähnlichen Anwendungsgebieten (z. B. [76]), die ausschließlich auf der Inzidenz zur Berechnung der Zielpopulation für die Erstlinie beruhen, schätzt der pU daher eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC im Betrachtungsjahr.

Da gemäß Fachinformation [30] Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien angezeigt ist, kommen potenziell auch Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen infrage, die sich bereits vor dem Betrachtungsjahr in einem metastasierten Stadium befanden. Diese Patientinnen und Patienten werden durch das Vorgehen des pU nicht berücksichtigt.

Zu Schritt 5

Die vom pU angesetzten Anteilswerte sind nur teilweise auf die vorherigen Rechenschritte übertragbar, da sie sich in ihrer Grundgesamtheit unterscheiden. Der pU überträgt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepitheliales NSCLC. Er nimmt daher für diesen Schritt implizit an, dass der Anteil für eine nicht plattenepitheliale Tumorphistologie und die Anteile EGFR- bzw. ALK-positiver Tumormutationen unabhängig voneinander sind. Da EGFR- und ALK-positiven Tumormutationen häufiger bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie auftreten [60,61,64,66,77], sind die jeweiligen Untergrenzen für EGFR- bzw. ALK-positiven Tumormutationen potenziell unterschätzt.

Zu Schritt 6a

Die vom pU angegebenen Anteile für Patientinnen und Patienten mit ALK- oder EGFR-positiven Tumormutationen, die nach zielgerichteter Therapie eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten, sind anhand der Angaben des pU rechnerisch nicht nachvollziehbar. Außerdem überträgt der pU bei seiner Berechnung die Summe der Anteilswerte der EGFR- oder ALK-positiven Patientinnen und Patienten mit nicht zielgerichteter Erstlinientherapie (37,6 % + 16,7 % = 54,3 %) auf alle EGFR- oder ALK-positiven Patientinnen und Patienten aus Schritt 5a. Dies würde zu einer Überschätzung führen. Darüber hinaus ist jedoch darauf hinzuweisen, dass grundsätzlich als Obergrenze für alle Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie infrage kommt. Diese gegenläufigen Effekte führen zu Unsicherheiten bez. der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen, für die eine Therapie mit Atezolizumab infrage kommt.

Zu Schritt 6b

Es ist anzumerken, dass grundsätzlich als Obergrenze für alle Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen eine Erstlinientherapie infrage kommt.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in Teilpopulationen für Fragestellung 1 und 2

Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach PD-L1-Expression verweist der pU auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017. Der dort ausgewiesene Anteil wurde aus der Zulassungsstudie KEYNOTE-024 entnommen. Aufgrund ihrer spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien eignen sich klinische Studien jedoch nur bedingt für die Ableitung epidemiologischer Kennzahlen. Daher ist dieser Schritt mit Unsicherheit versehen.

Die beschriebenen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation führen zu gegenläufigen Abweichungen. Daher liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte dennoch insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht mit Verweis auf Angaben des RKI [74] von steigenden Erkrankungsraten bei Frauen und sinkenden Erkrankungsraten bei Männern aus. Unter Berücksichtigung dieser Annahme, der Bevölkerungsentwicklung und dem beschriebenen Vorgehen schätzt der pU für das Jahr 2024 eine Anzahl von 15 252 bis 21 888 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Berücksichtigung des GKV-Anteils).

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe 2.5 und Tabelle 6 und Tabelle 7.

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

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

Der G-BA hat für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % sowie Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach Vorbehandlung mit einer auf diese Mutationen zielgerichteten Therapie (Fragestellung 1):
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel- Richtlinie) oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen (Fragestellung 2):
 - Pembrolizumab als Monotherapie

Der pU macht für die Berechnung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 separate Angaben für eine Induktionstherapie mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie sowie für eine anschließende (Wechsel-)Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bzw. Best supportive Care. Die Angaben für eine (Wechsel-)Erhaltungstherapie werden nicht dargestellt und nicht kommentiert, da diese nicht Bestandteil der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus entsprechen überwiegend den Fachinformationen [30-32,78-85].

Für Pembrolizumab ist die Anwendung als Monotherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben dem vom pU angegebenen Therapieschema (200 mg alle 3 Wochen) auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (400 mg alle 6 Wochen) möglich [81].

Für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC wird laut Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [68] eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen. Für den Behandlungsmodus von Carboplatin in den Kombinationstherapien legt der pU eine 3-wöchige Zyklusdauer fest. Des Weiteren geht der pU bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Für die Induktion- und Erhaltungsphase mit Atezolizumab und Bevacizumab geht der pU insgesamt von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Dies ist nachvollziehbar. 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.

Für Paclitaxel und Carboplatin im Rahmen der zu bewertenden Therapie setzt der pU eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen an. Gemäß Fachinformation [30] werden Paclitaxel und Carboplatin im Rahmen der zu bewertenden Therapie während der Induktionsphase entweder über 4 oder 6 Zyklen verabreicht. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist daher zusätzlich zu den Angaben des pU eine Untergrenze für die Behandlungsdauer von Paclitaxel und Carboplatin im Rahmen der zu bewertenden Therapie über 4 Zyklen während der Induktionsphase zu berücksichtigen.

Atezolizumab (NSCLC);

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Für Pembrolizumab geht der pU von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Für die Kombinationschemotherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung 1) nimmt der pU eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen à 21 Tage an. Den Fachinformationen der Wirkstoffe für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Kombinationschemotherapien ist keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen [32,78-80,82-85]. Dementsprechend kann rechnerisch eine Behandlungsdauer von 1 Jahr angenommen werden, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen für die von ihm jeweils angesetzte Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) weitgehend den Fachinformationen [30-32,78-85]. Dabei ist Folgendes zu beachten:

Laut Fachinformation [31] wird für Bevacizumab eine Dosierung von 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Der pU berücksichtigt für den Verbrauch lediglich die höhere Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht.

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Atezolizumab, Bevacizumab und Pembrolizumab – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [86] zugrunde.

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [68] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Der pU setzt für seine Berechnung die maximale Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Zusätzlich wird gemäß Fachinformation [78] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg * min/ml entspricht.

Für Carboplatin und Paclitaxel lassen sich jeweils mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen ein geringerer Verwurf und eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben für die von ihm gewählten Präparate überwiegend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2019 wieder.

Für 1 Durchstechflasche Gemcitabin mit 1000 mg gibt der pU für das von ihm gewählte Präparat zu geringe Kosten an. Außerdem veranschlagt der pU für Gemcitabin je Behandlungstag 2 Durchstechflaschen in der Wirkstärke 1000 mg und 2 in der Wirkstärke 200 mg. Eine Kombination aus 1-mal 2000 mg plus 2-mal 200 mg stellt bei geringerer Anzahl an Durchstechflaschen eine wirtschaftlichere Alternative dar.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Für Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabin kombiniert der pU verschiedene Wirkstoffstärken für die Berechnung der Kosten und wählt hierfür jeweils Präparate unterschiedlicher Hersteller. Bei einer erforderlichen Kombination verschiedener Wirkstärken eines Arzneimittels sollte derselbe Hersteller gewählt werden.

Bei den Kosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin setzt der pU für Carboplatin das Präparat eines Herstellers an, der gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [68] keine Anerkennung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch abgegeben hat und das Präparat somit in diesem Fall nicht verordnungsfähig ist. Bei Berücksichtigung des wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Präparats ergeben sich nach eigenen Berechnungen jedoch nur geringfügige Abweichungen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin, Pembrolizumab, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel und nab-Paclitaxel gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Prä- und Posthydratation sowie für die forcierte Diurese. Laut pU werden für die Prä- und Posthydratation 4,7 bis 8,5 Liter Kochsalzlösung pro Behandlungstag benötigt. Den Angaben der Fachinformation [85] ist hingegen eine Menge von 3 bis 4,4 Litern zu entnehmen. Für die forcierte Diurese gibt der pU einen Bedarf von 75,6 ml 20-prozentiger Mannitollösung pro Gabe an. Gemäß Fachinformation [85] sind 375 ml einer 10-prozentigen Mannitollösung anzusetzen.

Für Paclitaxel und Pemetrexed setzt der pU jeweils Kosten für eine Prämedikation an.

Für die Quantifizierung der Kosten der angesetzten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verweist der pU auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017. Dabei ist zu beachten, dass im herangezogenen Verfahren bei der Berechnung von einer kontinuierlichen Behandlung über 1 Jahr ausgegangen wurde [69]. Da es sich bei Paclitaxel im Rahmen der zu bewertenden Therapie nicht um eine kontinuierliche Therapie handelt, ist bei der Auswahl der wirtschaftlichsten Packungsgrößen Verwurf zu berücksichtigen.

Für die Kosten der Prä- und Posthydratation bei Cisplatin sowie für die Prämedikation mit Folsäure für Pemetrexed berechnet der pU einen Mittelwert. Um mögliche Unterschiede hinsichtlich des Verbrauchs zu berücksichtigen, wäre eine Kostenspanne anzusetzen.

Für alle Wirkstoffe können zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs angesetzt werden, wie z. B für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder für die Infusionstherapie.

Der pU berechnet für alle Wirkstoffe korrekt die Kosten pro Gabe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.3.

Der pU ermittelt für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin Jahrestherapiekosten in Höhe von 170 298,09 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Paclitaxel und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten stellen eine in der Größenordnung plausible Obergrenze dar. Da sowohl eine kürzere Dauer der Induktionstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin (siehe Abschnitt 3.2.1) als auch eine geringere Dosierung von Bevacizumab möglich ist (siehe Abschnitt 3.2.2), können auch geringere Arzneimittelkosten anfallen. Für Atezolizumab, Bevacizumab und Carboplatin vernachlässigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Paclitaxel berücksichtigt der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind als Obergrenze plausibel. Bei kürzerer Induktionstherapie fallen entsprechend geringere Kosten an.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten für Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed beinhalten außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Sowohl die Arzneimittelkosten pro Jahr als auch die gesamten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr weist der pU nicht separat aus. Für die Bewertung der Arzneimittelkosten werden diese über die Jahrestherapiekosten abzüglich der laut pU anfallenden Kosten gemäß Hilfstaxe und (sofern zutreffend) der einzelnen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr hergeleitet. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.3) ergibt sich folgende Bewertung:

Für Pembrolizumab sind die Arzneimittelkosten für den vom pU gewählten Behandlungsmodus in der Größenordnung plausibel. Bei einem alternativen Behandlungsmodus (siehe Abschnitt 3.2.1) lassen sich geringere Arzneimittelkosten realisieren.

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationschemotherapien mit Vinorelbin bzw. Gemcitabin lassen sich rechnerisch anhand der Angaben des pU nicht nachvollziehen. Für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen sind die Arzneimittelkosten für Vinorelbin überschätzt; für Gemcitabin sind die Arzneimittelkosten unterschätzt.

Für die anderen platinhaltigen Kombinationschemotherapien sind die Arzneimittelkosten für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen in der Größenordnung plausibel.

Für Carboplatin, Pembrolizumab, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel und nab-Paclitaxel vernachlässigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen plausibel. Für Pembrolizumab können bei einem alternativen Behandlungsmodus aufgrund der niedrigeren Zahl an Behandlungstagen geringere Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen.

Insgesamt ergeben sich für die Kombinationschemotherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Berücksichtigung einer kontinuierlichen Behandlungsdauer höhere Jahrestherapiekosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin gemäß der jeweiligen Fachinformation dar [30-32,85].

Der pU gibt an, dass sich eine Verminderung der geschätzten GKV-Zielpopulation nicht exakt quantifizieren lässt. Außerdem geht der pU davon aus, dass eine Behandlung mit Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Da diese jedoch zu gegenläufigen Abweichungen führen, liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte dennoch insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheit behaftet.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie für Pembrolizumab sind die Arzneimittelkosten als Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Als Untergrenze fallen geringere Arzneimittelkosten an.

Die Arzneimittelkosten für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen sind für die Kombinationschemotherapien mit Vinorelbin überschätzt und für die Kombinationschemotherapien mit Gemcitabin unterschätzt. Die Arzneimittelkosten für die weiteren Kombinationschemotherapien sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen in der Größenordnung plausibel.

Der pU vernachlässigt bzw. berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen plausibel. Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie für Pembrolizumab fallen als Untergrenze geringere Kosten gemäß Hilfstaxe an.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Atezolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie. Bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin –
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	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 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-positiven 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.

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

Tabelle 7: 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 in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, davon	12 467 bis 17 921	Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheit behaftet.
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % sowie Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung (Fragestellung 1)	9465 bis 12 994	
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen (Fragestellung 2)	3002 bis 4927	

a. Angabe des pU

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score

Atezolizumab (NSCLC;
Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^b	Kommentar
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen	170 298,09 ^c	Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen stellen eine in der Größenordnung plausible Obergrenze dar. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Cisplatin + Vinorelbin Gemcitabin Docetaxel Paclitaxel Pemetrexed	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % sowie Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung (Fragestellung 1)	1260–1472 ^{c, d}	Der pU berechnet die Kosten unter der Annahme, dass die Behandlungsdauer 6 Zyklen beträgt. Für die vom pU gewählte Behandlungsdauer sind die Arzneimittelkosten für die Kombinationschemotherapien mit Vinorelbin überschätzt und für die Kombinationschemotherapien mit Gemcitabin unterschätzt. Die Arzneimittelkosten für die weiteren Kombinationschemotherapien sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen in der Größenordnung plausibel. Für Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel und nab-Paclitaxel vernachlässigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen plausibel.
Carboplatin + Vinorelbin Gemcitabin Docetaxel Paclitaxel Pemetrexed nab-Paclitaxel		8132–10 775 ^e	
		2116,20 ^e	
		7806,54 ^e	
		7824,18 ^c	
		24 210,53 ^c	
		3491,10 ^e	
		8132–10 775 ^e	
		2116,20 ^e	
		7806,54 ^e	
		7824,18 ^c	
		24 210,53 ^c	
		16 005,96 ^e	

Atezolizumab (NSCLC;
Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €^b	Kommentar
Pembrolizumab	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation (Fragestellung 2)	104 964,80 ^e	Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen stellen eine plausible Obergrenze dar. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
<p>a. Der pU macht außerdem für Fragestellung 1 Angaben für eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed oder Best supportive Care. Diese Angaben werden nicht dargestellt und nicht kommentiert.</p> <p>b. Angabe des pU</p> <p>c. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.</p> <p>d. Die Arzneimittelkosten für Cisplatin sind je nach Kombinationspartner unterschiedlich.</p> <p>e. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung

Tecentriq® als Kombinationstherapie

Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen.

Erstlinienbehandlung des NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie

Tecentriq® in Kombination mit CP + Bev

Während der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tecentriq® 1.200 mg als intravenöse Infusion, gefolgt von Bev, Paclitaxel und danach Carboplatin, alle drei Wochen über vier oder sechs Zyklen.

Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Tecentriq® 1.200 mg, gefolgt von Bev, alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq® bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert (oder angegeben) werden.

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Atezolizumab waren mit Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung und/oder unterstützender Therapie reversibel. Es wurden immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet, die mehr als ein Körpersystem betrafen. Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Atezolizumab können auch nach der letzten Dosis Atezolizumab auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und Kortikosteroide sind zu verabreichen. Nach Besserung auf \leq Grad 1 sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien von Patienten, deren

immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit einer systemischen Kortikosteroidanwendung unter Kontrolle gebracht werden konnten, kann die Gabe anderer systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Atezolizumab muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 erneut auftritt sowie bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapien kontrolliert werden können.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Interaktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. Da Atezolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Atezolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Atezolizumab bei Schwangeren vor. Bisher wurden keine Entwicklungs- und Reproduktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges in Schwangerschaft-Mausmodellen zu einer immunvermittelten Abstoßungsreaktion gegen den sich entwickelnden Fetus und zum fetalen Tod führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko hin, dass die Verabreichung von Atezolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fruchtschädigende Wirkung, einschließlich erhöhter Abort- oder Totgeburtswahrscheinlichkeiten, haben kann.

Von humanen Immunglobulinen G1 (IgG1) ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren; daher besteht die Möglichkeit, dass Atezolizumab, ein IgG1, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übergehen kann.

Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atezolizumab in die Muttermilch übergeht. Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der erwartungsgemäß in der menschlichen Vormilch und in geringen Konzentrationen auch in der Muttermilch enthalten ist. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Tecentriq® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Atezolizumab auf die Fertilität verfügbar. Es wurden keine Toxizitätsstudien zur Untersuchung des Einflusses von Atezolizumab auf die Reproduktion und auf die Entwicklung durchgeführt. Jedoch zeigten Daten einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie mit Mehrfachdosen von Atezolizumab eine Auswirkung auf den Menstruationszyklus, bei einer geschätzten mittleren Exposition (AUC), die dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprach. Dieser Effekt war reversibel (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht beobachtet.

Inkompatibilitäten

Da keine Studien zur Kompatibilität vorliegen, darf das Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Tecentriq 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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 17.10.2019 [Zugriff: 10.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-569/AM-RL-VI-Off-label-2019-10-17.pdf>.
4. F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label, randomized study of MPDL3280A (anti-PDL-1 antibody) in combination with carboplatin + paclitaxel with or without bevacizumab compared with carboplatin + paclitaxel + bevacizumab in chemotherapy-naive patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer: study GO29436 (IMpower 150); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
5. F. Hoffmann-La Roche. Zusatzanalysen: study GO29436, (IMpower 150): a phase III, open-label, randomized study of MPDL3280A (anti-PDL-1 antibody) in combination with carboplatin + paclitaxel with or without bevacizumab compared with carboplatin + paclitaxel + bevacizumab in chemotherapy-naive patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer [unveröffentlicht]. 2019.
6. Hoffmann-La Roche. A study of atezolizumab in combination with carboplatin plus (+) paclitaxel with or without bevacizumab compared with carboplatin+paclitaxel+bevacizumab in participants with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) (IMpower150): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.08.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366143>.
7. F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label, randomized study of atezolizumab (mpdl3280a, anti-pd-l1 antibody) in combination with carboplatin+paclitaxel with or without bevacizumab compared with carboplatin+paclitaxe+bevacizumab in chemotherapy-naive patients with stage iv non-squamous non-small cell lung cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30.

Atezolizumab (NSCLC);

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

8. F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label, randomized study of MPDL3280A (anti-PD-L1 antibody) in combination with carboplatin + paclitaxel with or without bevacizumab compared with carboplatin + paclitaxel + bevacizumab in chemotherapy-naive patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer: study GO29436 (IMpower 150); update clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
9. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378(24): 2288-2301.
10. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150). *Lancet Respir Med* 2019; 7(5): 387-401.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542-2550.
12. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(19): 2197-2204.
13. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 20-30.
14. Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC. *PLoS One* 2013; 8(4): e62038.
15. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. 2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
16. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010; 64(Suppl 2): e1-e164.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2018-B-110; Wirkstoff: Atezolizumab [unveröffentlicht]. 2018.
18. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237.

Atezolizumab (NSCLC);

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34 [online]. 11.2018. URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.

20. Genentech. A randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab (NSC 704865) in patients with advanced nonsquamous NSCLC E4599: clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

21. Brahmer JR, Dahlberg SE, Gray RJ, Schiller JH, Perry MC, Sandler A et al. Sex differences in outcome with bevacizumab therapy: analysis of patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with or without bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in the Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Thorac Oncol* 2011; 6(1): 103-108.

22. Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, Schiller JH, Johnson DH. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 949-954.

23. Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, Leon L, Schiller JH, Dowlati A et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 study: results of an exploratory analysis. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11): 1707-1712.

24. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 60-65.

25. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5(9): 1416-1423.

26. Tyagi P. Bevacizumab, when added to paclitaxel/carboplatin, prolongs survival in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2005; 6(5): 276-278.

27. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie. PD-L1-Portal: Definitionen von PD-L1 [online]. [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.pdl1portal.eu/#definitionen>.

28. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens K, Kirchner T, Reu S et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2016; 29(10): 1165-1172.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

29. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM et al. Development of a PD-L1 complementary diagnostic immunohistochemistry assay (SP142) for atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019; 27(2): 92-100.

30. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

31. Roche. Avastatin [online]. 04.2019 [Zugriff: 24.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

32. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

33. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-216.

34. American Cancer Society. Targeted therapy for non-small cell lung cancer [online]. 01.10.2019 [Zugriff: 07.12.2019]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/targeted-therapies.html>.

35. Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 76(3): 362-367.

36. A study of AMG 951 in subjects with previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy +/- bevacizumab. 2007.

37. A multicenter, open label, randomized study of AMG 951 in subjects with previously untreated stage IIIb/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy with or without bevacizumab [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005484-28/BE>.

38. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2184-2191.

39. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(1): 134-142.

40. A study of onartuzumab (MetMab) in combination with bevacizumab (Avastin) plus platinum and paclitaxel or with pemetrexed plus platinum in patients with non-squamous non-small cell lung cancer [online]. In: ClinicalTrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01496742>.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

41. A randomized, phase II, multicenter, double-blind placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MetMab in combination with either bevacizumab + platinum + paclitaxel or pemetrexed + platinum as first-line treatment in patients with stage IIIb or IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003719-42/DE>.

42. Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, Gebbia V, Morabito A, Borsellino N et al. Cisplatin/pemetrexed followed by maintenance pemetrexed versus carboplatin/paclitaxel/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in advanced nonsquamous lung cancer: the GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE phase III randomized trial. *Clin Lung Cancer* 2015; 16(4): 262-273.

43. Cisplatin-pemetrexed compared with carboplatin-paclitaxel-bevacizumab in KRAS mutated non-small cell lung cancer [online]. In: ClinicalTrials.gov. 2018. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743923>.

44. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006; 118(2): 257-262.

45. Soo RA, Loh M, Mok TS, Ou SH, Cho BC, Yeo WL et al. Ethnic differences in survival outcome in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Oncol* 2011; 6(6): 1030-1038.

46. Li WY, Zhao TT, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Han Y et al. The role of EGFR mutation as a prognostic factor in survival after diagnosis of brain metastasis in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 145.

47. Yang X, Yang K, Kuang K. The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol Rep* 2014; 16(6): 390.

48. Dahabreh IJ, Linardou H, Kosmidis P, Bafaloukos D, Murray S. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(3): 545-552.

49. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed). *TNM classification of malignant tumours*. Chichester: Wiley; 2017.

50. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 1999-2014, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen [online]. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

51. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2017; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 27.03.2017 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
52. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany. Lung Cancer 2015; 90(3): 528-533.
53. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 6. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz: Lungenkarzinom; 2016 [online]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OQK_DKK2016_gesamt.pdf.
54. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
55. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2017 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D>.
56. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990), Zeitraum 2005 - 2010 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=561:26635418D>.
57. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 C: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen [online]. 28.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1449/2016-04-28_Modul3C_Nivolumab.pdf.
58. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Studien-gGmbH, iOmedico. CRISP: Interimauswertung 2018.
59. Alberta Health Services. Non-small cell lung cancer stage IV [online]. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>.
60. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): non-small cell lung cancer; version 5.2019. 07.06.2019. URL: https://www.collaboration.roche.com/DavWWWRoot/team/201243c5/Documents/Projects/ATZ_NSCLC/NCCN_nscl_V5.2019.pdfM4 - Citavi.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

61. Belgian Health Care Knowledge Centre. Small cell and non-small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. 2013. URL:

https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf.

62. Roche Pharma. Alectinib (Alecensa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 21.12.2017 [Zugriff: 04.04.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/339/#tab/dossier>.

63. Novartis Pharma. Ceritinib (Zykadia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.09.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/264/#tab/dossier>.

64. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ open* 2013; 3(4).

65. Carrato A, Vergnenègre 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. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461.

66. Tessen HW. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK): siebte Zwischenauswertung; Datenstand 31.01.2014 [unveröffentlicht]. 2014.

67. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 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 [online]. 19.12.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.

68. 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]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf.

69. 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; Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

70. 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; Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.

71. Lilly Deutschland. Ramucirumab (Cyramza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A: Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [online]. 23.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf.

72. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2018; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 18.03.2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf.

73. 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.

74. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?__blob=publicationFile.

75. Blum T, Barlag H. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz; 23.02.2018; Berlin, Deutschland. [Zugriff: 19.10.2019]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/7.%20Bundesweite%20Qualitaetskonferenz/Lunge_QK_Freitag_230218.pdf.

76. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3B: Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3021/2019-03-29_Modul3B_Pembrolizumab.pdf.

77. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2014; 77(2): 49-54.

78. Celgene Europe. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

79. Eli Lilly Nederland. Fachinformation ALIMTA [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

80. Fresenius Kabi. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

81. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

82. Ratiopharm. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 05.2017.

83. Ratiopharm. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

84. Teva. Fachinformation Carboplatin-GRY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

85. Teva. Fachinformation Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

86. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Atezolizumab (NSCLC;
Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Anhang A – Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin						
IMpower150	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV und ECOG-PS ≤ 1, therapienaiv bezogen auf das Stadium IV ^b	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (N = 400) Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (N = 400) Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^c (N = 402) Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation: ▪ NEM-Population ^d ▫ Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (n = 329) ▫ Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (n = 335)	Screening: 28 Tage vor Behandlungsbeginn Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^e , inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Tod Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor	240 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Österreich, Peru, Portugal, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Russland, Taiwan, Ukraine, USA 03/2015–laufend Datenschnitte: ▪ 15.09.2017: finale PFS- Analyse und 1. Interimsanalyse für Gesamtüberleben (präspezifiziert) ▪ 22.01.2018: 2. Interimsanalyse für Gesamtüberleben (präspezifiziert)	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidity, gesundheitsbezo- gene Lebensqualität, UES

Atezolizumab (NSCLC;
Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Paclitaxel + Carboplatin						
E4599	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem anders als plattenepithelial klassifiziertem ^f NSCLC im Stadium IIIb ^g , IV oder rezidivierend, und ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Chemotherapie	Paclitaxel + Carboplatin (N = 444) Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (N = 434)	Screening: 4 Wochen vor Randomisierung Behandlung: bis Krankheitsprogression oder intolerable Toxizität Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod	256 Studienzentren in: Puerto Rico, Südafrika, USA 07/2001–12/2005 Datenschnitte: ▪ 07.09.2004: 1. Interimsanalyse ▪ 09.02.2005: 2. Interimsanalyse ▪ 30.12.2005: finale Analyse	primär: Gesamt- überleben sekundär: UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation konnten nur nach Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen entsprechenden zielgerichteten Therapie eingeschlossen werden.</p> <p>c. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % bzw. mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung</p> <p>e. Eine Weiterbehandlung mit Atezolizumab über Krankheitsprogression hinaus war möglich, wenn im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.</p> <p>f. Der Nachweis einer nicht plattenepithelialen Histologie war kein Einschlusskriterium.</p> <p>g. mit malignem Pleuraerguss</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR; epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; n: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Studie mit Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin		
IMpower150	jeweils an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus: <u>Induktionsphase (4 oder 6 Zyklen):</u> Atezolizumab 1200 mg i. v. + Bevacizumab 15 mg/kg i. v. + Paclitaxel 200 mg/m ² KOF i. v. + Carboplatin AUC 6 mg/ml/min i. v. <u>Erhaltungsphase:</u> Atezolizumab 1200 mg i. v. + Bevacizumab 15 mg/kg i. v.	jeweils an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus: <u>Induktionsphase (4 oder 6 Zyklen):</u> Bevacizumab 15 mg/kg i. v. + Paclitaxel 200 mg/m ² KOF i. v. + Carboplatin AUC 6 mg/ml/min i. v. <u>Erhaltungsphase:</u> Bevacizumab 15 mg/kg i. v.
Dosisanpassungen bei Toxizität:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab und Bevacizumab: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung erlaubt (Atezolizumab: bis zu 105 Tage; Bevacizumab: bis zu 42 Tage) bei ausgewählten UEs; bei längerer Unterbrechung sollte die Behandlung abgebrochen werden^a ▪ Paclitaxel und Carboplatin: gemäß Protokoll Dosisreduktion / Unterbrechung der Behandlung erlaubt ▪ Bei Abbruch einer Behandlungskomponente wegen Unverträglichkeit konnten die anderen Komponenten bis Krankheitsprogression oder Verlust des klinischen Nutzens weitergenommen werden. 		
Prämedikation:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ vor der Atezolizumab-Infusion: Antihistaminika ab Zyklus 2 bei beobachteter Infusionsreaktion in vorangegangenem Zyklus ▪ vor der Paclitaxel-Infusion: Dexamethason oral, Diphenhydramin (oder Äquivalent), Cimetidin (oder Ranitidin oder Äquivalent) ▪ vor der Carboplatin-Infusion: Antiemetika gemäß lokalen Standards 		
Vorbehandlung		
<u>nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche zugelassene Krebstherapie inklusive Hormontherapie ≤ 3 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung; zugelassene TKIs ≤ 7 Tage vor Randomisierung; Strahlentherapie mit kurativem Einsatz ≤ 6 Monate vor Randomisierung ▪ jegliche experimentelle kurative Therapie ≤ 28 Tage vor Randomisierung ▪ CD137-Agonisten oder Checkpointinhibitoren, PD-1- und PD-L1-Antikörper (ausgenommen CTLA-Antikörper ≥ 6 Wochen vor Randomisierung, sofern keine schweren immunvermittelten UEs [CTCAE-Grad 3-4] auftraten) ▪ Systemische Immunstimulanzien (z. B. Interferon, Interleukin-2) ≤ 4 Wochen oder der 5-fachen Halbwertszeit vor Randomisierung, je nachdem, was länger ist (ausgenommen Krebsimpfstoffe) ▪ systemische Immunsuppressiva (z. B. Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, TNF-Inhibitoren) ≤ 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Antibiotika ≤ 2 Wochen vor Randomisierung (ausgenommen prophylaktischer Einsatz, z. B. bei COPD) 		

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormonersatztherapie ▪ Weiterführung einer prophylaktischen oder therapeutischen Antikoagulation (z. B. niedermolekulares Heparin oder Warfarin in stabiler Dosierung ≥ 2 Wochen vor Randomisierung) ▪ palliative Strahlentherapie (z. B. für Knochenmetastasen) ▪ systemische Kortikosteroide und TNFα-Inhibitoren mit Vorsicht zur Behandlung spezifischer Nebenwirkungen unter Atezolizumab ▪ niedrig dosierte Kortikosteroide zur Behandlung von COPD oder orthostatischer Hypotonie, Nebennierenrindeninsuffizienz ▪ Mineralokortikoide (z. B. Fludrokortison) ▪ Megastrol ▪ Bisphosphonate ▪ Antihistaminika, Antiemetika, Steroide (siehe Prämedikation) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche zugelassene oder experimentelle Krebstherapie bis zum Abbruch der Studienmedikation ▪ Denosumab ▪ Lebendimpfstoffe, ab 4 Wochen vor Randomisierung bis zu 5 Monate nach der letzten Atezolizumab-Dosis ▪ Acetylsalicylsäure (> 325 mg/Tag), Dipyramidol, Ticlopidin, Clopidogrel und Cilostazol 	
Studie mit Paclitaxel + Carboplatin		
E4599	jeweils an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	jeweils an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus
	<p><u>Induktionsphase (6 Zyklen):</u></p> <p>Paclitaxel 200 mg/m² KOF i. v.</p> <p>+</p> <p>Carboplatin AUC 6 mg/ml/min i. v.</p>	<p><u>Induktionsphase (6 Zyklen):</u></p> <p>Bevacizumab 15 mg/kg i. v.</p> <p>+</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m² KOF i. v.</p> <p>+</p> <p>Carboplatin AUC 6 mg/ml/min i. v.</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u></p> <p>Bevacizumab 15 mg/kg i. v. bis zur Krankheitsprogression oder unakzeptabler Toxizität</p>
	<p>Dosisanpassungen bei Toxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab: keine Dosisreduktion erlaubt, Unterbrechung erlaubt bei ausgewählten UEs^b ▪ Paclitaxel und Carboplatin: Dosisreduktion / Unterbrechung erlaubt ▪ Wenn die Behandlung mit Bevacizumab wegen Blutungen unterbrochen oder permanent abgebrochen wurde, sollte die Behandlung mit Carboplatin + Paclitaxel fortgesetzt werden 	

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
	<p>Prämedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vor der Paclitaxel-Infusion: Dexamethason oral oder i. v., Diphenhydramin, Cimetidin (oder Ranitidin, oder H2-Blocker) ▪ vor der Bevacizumab-Infusion: Prämedikation nach Ermessen des Arztes bei infusionsassoziierten UEs im vorangegangenen Zyklus <p>Vorbehandlung <u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Chemotherapie ▪ Immun-, Hormon- oder Strahlentherapie ≤ 3 Wochen vor Randomisierung ▪ dauerhafte tägliche Behandlung mit Acetylsalicylsäure (> 325 mg/Tag), oder NSAID, die die Thrombozytenfunktion einschränken, Dipyridamol, Ticlopidin, Clopidogrel oder Cilostazol ▪ andere blutgerinnungshemmende Therapie (ausgenommen prophylaktische Antikoagulation zur Aufrechterhaltung der Blutgerinnung im Normbereich) 	
	<p>Begleitbehandlung <u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prophylaktische Antikoagulation ▪ Antiemetika ▪ NSAID (nur im Paclitaxel + Carboplatin-Arm) ▪ G-CSF (Filgrastim) bei persistierender Neutropenie ▪ Diphenhydramin und Dexamethason zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen ▪ rekombinantes Erythropoetin bei symptomatischer oder progressiver Anämie (Grad ≥ 2) ▪ Loperamid oder Diphenoxylat / Atropin bei Diarrhö ▪ Aminoglykosid-Antibiotika 	
	<p>a. Bei Behandlung der Toxizität mit Kortikosteroiden durfte die Behandlung mit Atezolizumab erst nach Absetzen der Kortikosteroide oder Reduzierung der Steroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison(-äquivalent) wiederaufgenommen werden, auch wenn hierdurch die Unterbrechung über 105 Tage hinausging.</p> <p>b. Bei Wiederaufnahme der Therapie sollte Bevacizumab in einem 3-Wochen-Zyklus verabreicht werden, unabhängig vom Zeitpunkt der verabreichten Chemotherapie</p> <p>AUC: Fläche unter der Konzentration-Zeit Kurve; CD137: Cluster of Differentiation 137; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CTLA-4 Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; G-CSF: Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSAID: nicht steroidale Entzündungshemmer; PD-1: Programmed death 1; PD-L1 Programmed death-ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; TNF Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Atezolizumab (NSCLC);

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	IMpower150				E4599	
	NEM-Population		Gesamtpopulation		Gesamtpopulation	
	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a = 329	N ^a = 335	N ^a = 400	N ^a = 400	N ^a = 444	N ^a = 434
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	63 (10)	63 (10)	63 (9)	62 (10)	62 (10)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	40 / 60	40 / 60	40 / 60	42 / 58	50 / 50
Abstammung, n (%)						
weiß	264 (80,2)	284 (84,8)	322 (80,5)	335 (83,8)	387 (87,2)	366 (84,3)
asiatisch	46 (14,0)	39 (11,6)	56 (14,0)	46 (11,5)	3 (0,7)	6 (1,4) ^b
nicht weiß und nicht asiatisch	9 (2,7) ^{c, d}	7 (2,1) ^{c, d}	9 (2,3) ^{c, d}	13 (3,3) ^{c, d}	35 (7,9) ^{c, e}	33 (7,6) ^{c, e}
unbekannt (IMpower150) / andere und unbekannt ^f (E4599)	10 (3,0)	5 (1,5)	13 (3,3)	6 (1,5)	19 (4,3)	29 (6,7)
Region, n (%)						
Europa	162 (49,2)	166 (49,6)	193 (48,3)	201 (50,3)		
Nordamerika	77 (23,4)	78 (23,3)	99 (24,8)	90 (22,5)		
Asien/Pazifik	41 (12,5)	36 (10,7)	50 (12,5)	43 (10,8)		k. A. ^g
Australien	21 (6,4)	24 (7,2)	27 (6,8)	28 (7,0)		
Lateinamerika	28 (8,5)	31 (9,3)	31 (7,8)	38 (9,5)		
Raucherstatus, n (%)						
nie	71 (21,6)	67 (20,0)	82 (20,5)	77 (19,3)		
ehemalig	181 (55,0)	189 (56,4)	228 (57,0)	231 (57,8)		k. A.
aktiv	77 (23,4)	79 (23,6)	90 (22,5)	92 (23,0)		

Atezolizumab (NSCLC;
Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	IMpower150				E4599	
	NEM-Population		Gesamtpopulation		Gesamtpopulation	
	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a = 329	N ^a = 335	N ^a = 400	N ^a = 400	N ^a = 444	N ^a = 434
ECOG-PS, n (%)						
0	134 (41,1)	144 (43,4)	159 (40,1)	179 (45,1)	175 (39,5)	171 (39,7)
1	192 (58,9)	188 (56,6)	238 (59,9)	218 (54,9)	268 (60,5)	260 (60,3)
Anzahl Metastasen ^h , n (%)						
0	0 (0)	0 (0) ⁱ	0 (0)	2 (0,5)	22 (5,0)	19 (4,4)
≥ 1	329 (100)	335 (100) ⁱ	400 (100)	398 (99,5)	422 (95,5)	414 (95,6)
Lebermetastasen zu Studienbeginn, n (%)						
ja	47 (14,3)	49 (14,6)	52 (13,0)	57 (14,3)	74 (16,7)	93 (21,4)
nein	282 (85,7)	286 (85,4)	348 (87,0)	343 (85,8)	370 (83,3)	341 (78,6)
Hirnmetastasen zu Studieneinschluss (IMpower150) bzw. Studienbeginn (E4599), n (%)						
ja		k. A.	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)
nein			400 (100) ^c	399 (99,7) ^c	444 (100) ^c	434 (100) ^c
Zeit seit Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Erkrankung [Monate]						
Mittelwert (SD)			3,2 (6,4)	4,0 (7,4)		k. A.
Median [Min; Max]			1,5 [0,2; 55,1]	1,6 [0,0; 57,9]		

Atezolizumab (NSCLC;
Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	IMpower150				E4599	
	NEM-Population		Gesamtpopulation		Gesamtpopulation	
	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a = 329	N ^a = 335	N ^a = 400	N ^a = 400	N ^a = 444	N ^a = 434
TumorgroÙe zu Studienbeginn ^j [cm]						
Mittelwert (SD)	k. A.		k. A.		8,5 (6,5)	9,0 (5,8)
Median [Min; Max]	k. A.		k. A.		7 [1; 80]	8 [1; 30]
Histologie des nicht platteneithelialen NSCLC (IMpower150) bzw. histologischer Typ (E4599), n (%)						
Adenokarzinom	312 (94,8)	314 (93,7)	378 (94,5)	377 (94,3)	302 (68,3)	300 (69,3)
NOS („not otherwise specified“)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	86 (19,5)	79 (18,2)
platteneithelial	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2 (0,5)	1 (0,2)
groÙzellig undifferenziert	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	30 (6,8)	18 (4,2)
andere	14 (4,3) ^{c, k}	16 (4,8) ^{c, k}	19 (4,8) ^{c, k}	17 (4,3) ^{c, k}	22 (5,0) ^{c, 1}	35 (8,1) ^{c, 1}
Fehlend / unbekannt	3 (0,9) ^c	5 (1,5)	3 (0,8)	6 (1,5)	k. A.	k. A.
EGFR-Mutationsstatus, n (%)						
positiv	34 (10,3)	45 (13,4)	34 (8,5)	45 (11,3)		
negativ	284 (86,3)	280 (83,6)	353 (88,3)	345 (86,3)		k. A.
unbekannt	11 (3,3)	10 (3,0)	13 (3,3)	10 (2,5)		

Atezolizumab (NSCLC;
Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	IMpower150				E4599	
	NEM-Population		Gesamtpopulation		Gesamtpopulation	
	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a = 329	N ^a = 335	N ^a = 400	N ^a = 400	N ^a = 444	N ^a = 434
ALK-Translokationsstatus						
positiv	11 (3,3)	20 (6,0)	11 (2,8)	20 (5,0)		
negativ	316 (96,0)	311 (92,8)	386 (96,5)	376 (94,0)		k. A.
unbekannt	2 (0,6)	4 (1,2)	3 (0,8)	4 (1,0)		
KRAS-Mutationsstatus, n (%)						
positiv	36 (10,9)	33 (9,9)	46 (11,5)	38 (9,5)		
negativ	45 (13,7)	68 (20,3)	60 (15,0)	77 (19,3)		k. A.
unbekannt	248 (75,4)	234 (69,9)	294 (73,5)	285 (71,3)		
vorherige Krebstherapien ^m , n (%)						
vorangehende Operation			193 (48,3)	189 (47,3)	76 (17,1)	88 (20,4)
Radiotherapie			125 (31,3) ⁿ	116 (29,0) ⁿ	41 (9,2)	39 (9,0)
systemische Therapie		k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)	4 (0,9)
Chemotherapie			k. A.	k. A.	0 (0)	1 (0,2)
Therapieabbruch, n (%) ^o	230 (69,9 ^c)	294 (87,5 ^c)	290 (72,5 ^c)	370 (92,5 ^c)	256 (57,7 ^c)	421 (97,0 ^c)
Studienabbruch, n (%) ^p	143 (43,5 ^c)	181 (53,9 ^c)	204 (51,0 ^c)	244 (61,0 ^c)	k. A.	k. A.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	IMpower150				E4599	
	NEM-Population		Gesamtpopulation		Gesamtpopulation	
	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a = 329	N ^a = 335	N ^a = 400	N ^a = 400	N ^a = 444	N ^a = 434
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der jeweiligen Population; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant						
b. einschließlich 1 Patienten bzw. Patienten mit der Angabe Indianer (Asien)						
c. eigene Berechnung						
d. darunter Ureinwohner Amerikas oder Alaskas, schwarz oder Afroamerikaner und multipler Abstammung						
e. darunter hispanisch, schwarz, Ureinwohner Nordamerikas und philippinisch						
f. einschließlich Verweigerung der Patientin oder des Patienten bzw. der Institution sowie den Angaben „andere“ und „unbekannt“						
g. Für die Studie E4599 liegen zwar keine Angaben zur Anzahl Patientinnen und Patienten nach Region vor. Es lagen jedoch von den insgesamt 256 Studienzentren lediglich 2 in einem anderen Staat als den USA. Diese 2 Zentren waren in Puerto Rico und Südafrika.						
h. Für die Studie IMpower150 ergeben sich die Angaben aus Informationen zum „aktuellen Krankheitsstatus“ mit der Unterscheidung zwischen metastasierend und lokal fortgeschritten. Dabei geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, auf welchen Zeitpunkt sich die Angabe „aktuell“ bezieht. Bei der Studie E4599 beziehen sich die Angaben auf die Anzahl Metastasen zu Studienbeginn.						
i. IMpower150, NEM-Population (zur Definition siehe Abschnitt 2.3.3): Angaben ergeben sich aus denen für die Gesamtpopulation; für den Kontrollarm besteht dabei auch die Möglichkeiten, dass bis zu 2 Patientinnen bzw. Patienten keine Metastasen hatten.						
j. für Patientinnen und Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST in der Version nach [33]						
k. umfasst Adenokarzinom mit neuroendokrinen Eigenschaften, adenosquamöses Karzinom, bronchioloalveoläres Karzinom, großzelliges Karzinom, sarcomatoides Karzinom sowie undifferenziertes Karzinom						
l. umfasst bronchioloalveolares NSCLC sowie die Angabe „andere“						
m. Für die Studie E4599 ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten eine nicht systemische Vortherapie für das Stadium IV erhalten haben; In der Studie IMpower150 war Einschlusskriterium, dass die Patientinnen und Patienten keine Vorbehandlung für das Stadium IV hatten.						
n. davon 148 (18,1 %) Patientinnen und Patienten im metastasierten Setting (Intervention: 84 [21,0 %]; Brückenkomparator: 64 [16,0 %])						

Atezolizumab (NSCLC);

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	IMpower150				E4599	
	NEM-Population		Gesamtpopulation		Gesamtpopulation	
	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Paclitaxel + Carboplatin	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a = 329	N ^a = 335	N ^a = 400	N ^a = 400	N ^a = 444	N ^a = 434
<p>o. IMpower150: es liegen keine Angaben vor dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten der Abbruchgrund Tod war, Patientinnen und Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben (NEM-Population: 5 im Interventionsarm vs. 6 im Brückenkomparator; Gesamtpopulation: 6 im Interventionsarm vs. 6 im Brückenkomparator), werden nicht als Therapieabbrecher berücksichtigt; E4599: einschließlich der Patientinnen und Patienten mit dem Abbruchgrund Tod (Vergleichsarm: n = 17, Brückenkomparator: n = 27), Patientinnen und Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben (Vergleichsarm: n = 3, Brückenkomparator: n = 7), werden nicht als Therapieabbrecher berücksichtigt</p> <p>p. IMpower150: einschließlich der Patientinnen und Patienten mit dem Abbruchgrund Tod (NEM-Population: Interventionsarm: n = 127; Brückenkomparator: n = 167), Gesamtpopulation: Interventionsarm: n = 187 bzw. Brückenkomparator: n = 227)</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; k. A.: keine Angabe; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der jeweiligen Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>						

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 12: Angaben zu gegen Krebs gerichteten Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Studie IMpower150) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffkategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin N ^a = 356	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin N ^a = 336
IMpower150 (Datenschnitt 15.09.2017)		
Gesamt	112 (31,5)	173 (51,5)
Chemotherapie	98 (27,5)	92 (27,4)
Pemetrexed	57 (16,0)	49 (14,6)
Docetaxel	19 (5,3)	29 (8,6)
Carboplatin	24 (6,7)	23 (6,8)
Pemetrexed Dinatrium	19 (5,3)	12 (3,6)
Cisplatin	6 (1,7)	11 (3,3)
Gemcitabin	9 (2,5)	7 (2,1)
Paclitaxel	9 (2,5)	7 (2,1)
Vinorelbin	3 (0,8)	3 (0,9)
Gemcitabin Hydrochlorid	4 (1,1)	3 (0,9)
Gimeracil/Oteracil Kalium/Tegafur	4 (1,1)	1 (0,3)
Etoposid	2 (0,6)	2 (0,6)
Fluorouracil	2 (0,6)	1 (0,3)
Vinorelbin Tartrat	1 (0,3)	3 (0,9)
Paclitaxel Albumin	1 (0,3)	2 (0,6)
Irinotecan	0 (0)	1 (0,3)
Amrubicin	1 (0,3)	0 (0)
Azacitidin	0 (0)	1 (0,3)
Cyclophosphamid	1 (0,3)	0 (0)
Doxorubicin	1 (0,3)	0 (0)
Gimeracil	1 (0,3)	0 (0)
Hydroxycarbamid	1 (0,3)	0 (0)
Oteracil Kalium	1 (0,3)	0 (0)
TAS-114 ^b	1 (0,3)	0 (0)
Tegafur	1 (0,3)	0 (0)
Tegafur/Uracil	0 (0)	1 (0,3)
Immuntherapie	18 (5,1)	117 (34,8)
Nivolumab	13 (3,7)	98 (29,2)
Pembrolizumab	3 (0,8)	14 (4,2)
Atezolizumab	2 (0,6)	5 (1,5)
BGB-A317 ^b	0 (0)	1 (0,3)
Ipilimumab	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 12: Angaben zu gegen Krebs gerichteten Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin vs. Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Studie IMpower150) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffkategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin N ^a = 356	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin N ^a = 336
Zielgerichtete Therapie	27 (7,6)	34 (10,1)
Bevacizumab	13 (3,7)	15 (4,5)
Ramucirumab	5 (1,4)	5 (1,5)
Erlotinib	3 (0,8)	2 (0,6)
Erlotinib Hydrochlorid	1 (0,3)	3 (0,9)
Trastuzumab	3 (0,8)	2 (0,6)
Afatinib	1 (0,3)	2 (0,6)
Custirsen	0 (0)	1 (0,3)
Glesatinib	1 (0,3)	1 (0,3)
Abemaciclib	0 (0)	1 (0,3)
Capmatinib	1 (0,3)	0 (0)
Citarinostat	0 (0)	1 (0,3)
Crizotinib	0 (0)	1 (0,3)
DS-6051B ^b	0 (0)	1 (0,3)
Gefitinib	1 (0,3)	0 (0)
INCB050465 ^b	0 (0)	1 (0,3)
Lapatinib	1 (0,3)	0 (0)
Seribantumab	1 (0,3)	0 (0)

a. Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, da weder für die NEM-Population noch für die Gesamtpopulation Informationen vorliegen.

b. Bezeichnung für eine Substanz in Entwicklungsphase

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR; epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD: Programmed Cell Death Protein; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TAS: Trifluridin / Tipiracil

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

Tabelle 13: Angaben zu Folgetherapien, die nicht per Protokoll vorgesehen waren – RCT, direkter Vergleich: Paclitaxel + Carboplatin vs. Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (Studie E4599)

Studie Wirkstoffkategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Paclitaxel + Carboplatin N = 440	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin N = 429
E4599 (Datenschnitt 30.12.2005)		
Krebstherapie	288 (65,5)	265 (61,8)
Chemotherapie	220 (50,0)	205 (47,8)
Gemcitabin	73 (16,6)	67 (15,6)
Taxane	62 (14,1)	77 (17,9)
andere	112 (25,5)	101 (23,5)
Nichtchemotherapie	108 (24,5)	88 (20,5)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhang B – 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 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 Person 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

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.

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

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 pharmazeutischem 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

Atezolizumab (NSCLC;

Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel)

20.12.2019

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)?