

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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 07.10.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (nachfolgend Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b,c}
1	kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Carboplatin + Etoposid oder Cisplatin + Etoposid
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass sich die Patientinnen und Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC und UICC). Ferner geht der G-BA davon aus, dass in beiden Studienarmen eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt und die Durchführung dokumentiert wird. Bei Patienten, die keine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten haben, ist eine regelmäßige Kontrolle auf Hirnmetastasen durch bildgebende Verfahren geboten.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Platin-basierte Erstlinienchemotherapie zum Zeitpunkt der Initiierung der Erhaltungstherapie mit Atezolizumab in Monotherapie abgeschlossen ist. Die Durchführung einer Erhaltungstherapie nach initialem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung stellt laut vorliegender Evidenz keinen Standard bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium „Extensive Stage“ dar, da bislang kein Vorteil hinsichtlich des langfristigen Überlebens gezeigt werden konnte. Es wird daher davon ausgegangen, dass den Patienten im Kontrollarm eine Best-Supportive-Care zur Verfügung steht. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union International Contre le Cancer</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Therapieoptionen Carboplatin + Etoposid aus.

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

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (IMpower133) vor.

Studiencharakteristika

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT zum Vergleich von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin + Etoposid im vorliegenden Anwendungsgebiet. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC eingeschlossen, welche zuvor keine systemische Therapie gegen das ES-SCLC erhalten hatten. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn diese behandelt und zum Zeitpunkt des Einschlusses asymptomatisch waren. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 keine Daten vor. Insgesamt wurden weltweit 403 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Patientinnen und Patienten erhielten über insgesamt 4 Zyklen à 21 Tage Atezolizumab bzw. Placebo, jeweils gefolgt von Carboplatin und Etoposid. Im Anschluss an den 4. Zyklus wurde die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Placebo als Erhaltungstherapie fortgesetzt, die Behandlung mit Carboplatin und Etoposid wurde beendet. Die Anwendung der Wirkstoffe entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen und Leitlinien.

Co-primäre Endpunkte der Studie IMpower133 waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Kohorte in China

Nach Angabe des pU erfolgte zum Zwecke der Zulassung in China eine Rekrutierung zusätzlicher Patientinnen und Patienten aus China (N = 100) und Taiwan (N = 10). Diese erfolgte gemäß Studienprotokoll nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte in eine separate Kohorte. Die Patientinnen und Patienten wurden nach dem gleichen Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan (SAP) der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch separat ausgewertet und dargestellt.

Konsequenzen fehlender Auswertungen zur Kohorte in China

Der pU zieht die Ergebnisse der Kohorte in China nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern stellt sie ergänzend in einem separaten Abschnitt des Modul 4 A dar. Als Begründung gibt der pU neben den regulatorischen Gründen, Unterschiede der Charakteristika zu Studienbeginn wie der ethnischen Zugehörigkeit, Altersgruppenverteilung, Geschlechterverteilung, ECOG-PS, sowie dem Raucherstatus an.

Die Patientinnen und Patienten der Kohorte in China stellen jedoch eine relevante Teilpopulation der Studie IMpower133 dar und werden in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen. Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung zeigte sich in den vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit nicht. Wo möglich, wird eine Metaanalyse der Ergebnisse aus beiden Kohorten durchgeführt.

Für einige Endpunkte konnte aufgrund fehlender Daten bzw. Auswertungen keine Metaanalyse der beiden Kohorten durchgeführt und infolgedessen keine zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens durchgeführt werden.

Datenschnitte

Für die Auswertung der Studie IMpower133 liegen mehrere Datenschnitte vor. Die vorliegende Bewertung basiert für den Endpunkt Gesamtüberleben auf dem 2. Datenschnitt in beiden Kohorten (24.01.2019). Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Datenschnitte vom 24.04.2018 (globale Kohorte) und vom 29.10.2019 (Kohorte in China) herangezogen, für Endpunkte zu Nebenwirkungen werden die Datenschnitte vom 24.04.2018 (globale Kohorte) und vom 24.01.2019 (Kohorte in China herangezogen).

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Allerdings kann keine adäquate Bewertung beim Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen, da vom pU nur für einen Teil der relevanten Population alle Auswertungen vorgelegt wurden.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 und 4) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wegen unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig eingeschätzt. Allerdings wird bei diesem Endpunkt von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

Zusätzlich wurden die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs, sowie immunvermittelte schwere UEs für die Bewertung herangezogen. Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und ebenfalls als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Ergebnisse beider Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid. Dabei liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls mit 0,99 sehr nahe beim Nulleffekt. Es zeigt sich jedoch in der globalen Kohorte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter ($p = 0,048$). Es ergibt sich nur für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ein statistisch signifikanter Vorteil von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid mit erheblichem Ausmaß. Da sowohl für die Kohorte in China als auch für beide Kohorten zusammen keine Subgruppenanalysen vorliegen, ist unklar, wie sich die Hinzunahme der Kohorte in China auf die Ergebnisse auswirkt. Somit kann keine adäquate Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Symptomatik, den Endpunkt Gesundheitszustand, sowie Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen jeweils keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede vor. Für die kognitive Funktion lagen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in beiden Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid.

Spezifische UEs

immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

Tabelle 3: Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ^b	Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin	Zusatznutzen nicht belegt
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. In die Studie IMpower133 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit behandelten und asymptomatischen Hirnmetastasen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Basierend auf den verfügbaren Auswertungen zeigen sich in der Gesamtschau negative Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs.

Da zum Gesamtüberleben keine verwertbaren Auswertungen für die gesamte Population der Studie IMpower133 (globale Kohorte + Kohorte in China) verfügbar sind, ist es nicht möglich eine adäquate Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Zusammenfassend ist damit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid nicht belegt.

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