

## **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 21.05.2021 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder  $\geq 10$  % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen oder ein Anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positives NSCLC haben.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50$ % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder $\geq 10$ % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben	
1	Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 50$ % (PD-L1-Expression) <sup>b</sup>	Pembrolizumab als Monotherapie
2	Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 1$ % und $< 50$ % (PD-L1-Expression) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)<sup>c</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie<sup>c</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)</li> <li>oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</li> </ul>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Atezolizumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb BSC vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Zu Cisplatin / Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum: Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immune cells; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TC: Tumour cells; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC im für die vorliegende Bewertung relevanten neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab unterteilen sich durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend ihrem Tumor Proportion Score (TPS) in 2 Fragestellungen. In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem TPS von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem TPS von  $\geq 1\%$  und  $< 50\%$  (PD-L1-Expression)

Für Fragestellung 1 folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Fragestellung 2 berücksichtigt der pU in Modul 4 A seines Dossiers nicht und wählt daher auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie aus den möglichen Alternativen aus.

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

**Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem TPS von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression)**

***Studienpool und Studiendesign***

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Der pU legt daher für die

Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.

Der Studienpool des pU umfasst für Atezolizumab die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) IMpower110 und für Pembrolizumab die RCTs KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, sowie KEYNOTE 042-China. Da für die Studie KEYNOTE 042-China keine Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation (mit PD-L1 Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50$  %) vorliegen, wird diese Studie im Folgenden nicht betrachtet.

#### *Studie mit Atezolizumab: IMpower110*

Bei der Studie IMpower110 handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Atezolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression aufwiesen. Eine vorangegangene systemische Chemotherapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

In die Studie IMpower110 wurden insgesamt 572 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Atezolizumab (N = 285) oder einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (N = 287) zugeteilt. Die Behandlungsoptionen waren für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin und bei plattenepithelalem NSCLC Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin. Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde für maximal 4 oder 6 Zyklen angewendet. Danach erhielten die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, die Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Best supportive Care (BSC).

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Tod.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben.

#### *Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042*

##### KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich – wie bereits in den Dossierbewertungen zu den Projekten A17-06 und A19-30 beschrieben – um eine offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 50$  % aufwiesen. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 024 wurden insgesamt 305 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) zugeteilt. Die Behandlungsoptionen waren dabei folgende: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin, oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

#### KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine noch laufende, offene RCT. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1  $\geq 1\%$  exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt. Die Behandlungsoptionen in der Studie waren folgende: Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Carboplatin wurde in der Studie KEYNOTE 042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder der Patientinnen und Patienten behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.

### ***Relevante Teilpopulationen der Studien IMpower110 und KEYNOTE 042 (PD-L1-Expression [TPS] $\geq$ 50 %)***

Aus den eingeschlossenen Studien IMpower110 und KEYNOTE 042 ist jeweils lediglich eine Teilpopulation relevant. Der pU legt für beide Studien Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, deren Tumoren eine PD-L1-Expression (TPS)  $\geq$  50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben.

### ***Ähnlichkeit des Brückenkomparators platinbasierte Kombinationschemotherapie in den Studien***

Für den vorliegenden indirekten Vergleich wurde vom pU als Brückenkomparator eine „platinbasierte Chemotherapie“ gewählt. In den 3 eingeschlossenen Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 fallen darunter unterschiedliche platinbasierte Kombinationschemotherapien. Diese unterschieden sich zwischen den Studien: Beispielsweise wurde Paclitaxel nur auf der Pembrolizumab-Kante des indirekten Vergleichs eingesetzt, und in der Studie KEYNOTE 042 wurde als Platinkomponente nur Carboplatin verabreicht. Auch war die Anwendung von Gemcitabin in der Studie IMpower110 nur für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie des NSCLC vorgesehen.

#### *Platinkomponente des Brückenkomparators*

Für die Studie IMpower110 wird die Auswahl der Platinkomponente der platinbasierten Chemotherapie als „gemäß lokaler Praxis“ beschrieben. Angaben zu etwaigen Auswahlkriterien der Platinkomponenten in den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegen nicht vor, es gibt jeweils nur die Angabe, dass die Auswahl patientenindividuell vor der Randomisierung getroffen wurde.

#### *Chemotherapiekomponente des Brückenkomparators*

In der Studie IMpower110 konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie ausschließlich Pemetrexed zusätzlich zur Platinkomponente erhalten. In der Studie KEYNOTE 024 konnten auch Gemcitabin oder Paclitaxel verabreicht werden, allerdings zeigt sich, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten Pemetrexed (82 %) erhielt. Angaben für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 042 liegen nicht vor.

Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten in der Studie IMpower110 ausschließlich Gemcitabin zusätzlich zur Platinkomponente. In der Studie KEYNOTE 024 konnte auch Paclitaxel verabreicht werden, allerdings wurde den meisten Patientinnen und Patienten (81 %) Gemcitabin verabreicht. In der Studie KEYNOTE 042 konnte Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie ausschließlich Paclitaxel verabreicht werden.

In der Studie KEYNOTE 024 erhielten insgesamt 11 % der Patientinnen und Patienten (mit plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie) Paclitaxel.

### *Erhaltungstherapie im Brückenkomparator*

Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhielten in der Studie IMpower110 alle Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, in der Studie KEYNOTE 024 erhielten hingegen nur 37 % dieser Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, obwohl diese Erhaltungstherapie laut Studienunterlagen empfohlen wurde. In der Studie KEYNOTE 042 lag die Verabreichung einer Erhaltungstherapie im Ermessen des Prüfarztes und wurde empfohlen. Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor.

### *Zusammenfassung*

Die beschriebenen Unterschiede (Paclitaxel nur auf der Vergleichskante des indirekten Vergleichs, Erhaltungstherapie mit Pemetrexed nur auf der Interventionskante obligat, in der Studie KEYNOTE 042 nur Carboplatin als Platinkomponente) zwischen den platinbasierten Chemotherapien der 3 Studien führen nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich grundsätzlich infrage gestellt wird. Diese Unterschiede werden bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen berücksichtigt.

### ***Zusammenfassung der Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich***

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit. Die 3 Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf, und auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Unterschiede liegen zwischen den Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 insbesondere im Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor (Paclitaxel nur auf der Vergleichskante des indirekten Vergleichs, Erhaltungstherapie mit Pemetrexed nur auf der Interventionskante obligat, in der Studie KEYNOTE 042 nur Carboplatin als Platinkomponente). Bestimmte Aspekte können aufgrund fehlender Angaben nicht eingeschätzt werden (Behandlungs- und Beobachtungsdauer, Folgetherapien). Insgesamt wird die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich nicht verworfen. Allerdings werden die beschriebenen Unterschiede zwischen den platinbasierten Chemotherapien der Studien bei der Interpretation der Ergebnisse zu den UEs berücksichtigt.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die berücksichtigten Studien als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben jeweils als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial für die Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 jeweils als hoch bewertet.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird zudem das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in den Studien

IMpower110 und KEYNOTE 024 als hoch eingeschätzt. Die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen sind somit nicht ausreichend ergebnissicher. Für diese Endpunkte wird daher kein indirekter Vergleich durchgeführt und kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

##### *Gesamtüberleben*

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

#### *Morbidität*

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen in Modul 4 A des Dossiers keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen in Modul 4 A keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den beiden Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 wird für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich berechnet. Zusätzlich sind die Unterschiede hinsichtlich der Erhaltungstherapien in den Brückenarmen (platinbasierte Chemotherapien) zu berücksichtigen. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen darüber hinaus für die relevante Teilpopulation der Studie IMpower110 keine verwertbaren Daten vor. Somit liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten zu den UE-Endpunkten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem TPS von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (PD-L1-Expression)**

Der pU berücksichtigt die Fragestellung 2, die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab, deren Tumoren einen TPS von  $\geq 1\%$  und  $< 50\%$  (PD-L1-Expression) aufweisen, in Modul 4 A seines Dossiers nicht.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

#### ***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem TPS von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression)***

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie weder positive noch negative Effekte von Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Für Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte immunvermittelte UEs und weitere spezifische UEs sind für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine ausreichenden Daten verfügbar. Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da die Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ist. Darüber hinaus sind die Unterschiede der Erhaltungstherapie in den platinbasierten Chemotherapien der Brückenkomparatoren bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Da die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht verwertbar sind, ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich.

Zusammenfassend gibt es für Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab, deren Tumoren einen TPS von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression) aufweisen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem TPS von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (PD-L1-Expression)***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab, deren Tumoren einen TPS von  $\geq 1\%$  und  $< 50\%$  (PD-L1-Expression) aufweisen, liegen in Modul 4 A des Dossiers keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

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

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50$ % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder $\geq 10$ % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben		
1	Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 50$ % (PD-L1-Expression) <sup>b</sup>	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
2	Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 1$ % und $< 50$ % (PD-L1-Expression) <sup>b</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)</li> <li>oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Atezolizumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb BSC vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>c. In die Studien im indirekten Vergleich wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>d. Zu Cisplatin / Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum: Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immune cells; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TC: Tumour cells; TPS: Tumor Proportion Score</p>
--

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