



IQWiG-Berichte – Nr. 1193

**Atezolizumab  
(NSCLC; Erstlinie) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-69  
Version: 2.0  
Stand: 10.09.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

21.05.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-69

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum 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**

- Teresa Labahn
- Michaela Florina Kerekes
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller
- Christoph Schürmann
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Atezolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02409342, NCT02142738, NCT02220894

### **Keywords**

Atezolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02409342, NCT02142738, NCT02220894

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>1.4 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem TPS von <math>\geq 50</math> % (PD-L1-Expression)</b> .....	<b>17</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	17
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	19
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	20
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	47
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	47
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial .....	49
2.3.2.3 Ergebnisse .....	51
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	56
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	56
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	56
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	57
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem TPS von <math>\geq 1</math> % und <math>&lt; 50</math> % (PD-L1-Expression)</b> .....	<b>58</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	58
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	59
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	59
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>59</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>62</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>62</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62

3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	62
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	62
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>66</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	67
3.2.2	Verbrauch .....	67
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	68
3.2.6	Versorgungsanteile .....	68
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>69</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>69</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>72</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>73</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>76</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>78</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>84</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Kaplan-Meier-Kurven zu den Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 .....</b>	<b>86</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Selbst berechnete Metaanalyse.....</b>	<b>91</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>92</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab .....	5
Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab .....	16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab .....	19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab .....	21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab .....	25
Tabelle 8: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime der Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042.....	35
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab .....	38
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 .....	40
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 .....	44
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab.....	46
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab .....	48
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab.....	50
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 .....	52
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Pembrolizumab .....	57
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab .....	58
Tabelle 18: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	60
Tabelle 19: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	70
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	72
Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	73

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Atezolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab.....	20
Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	63
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie IMpower110, relevante Teilpopulation).....	86
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 024).....	86
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 042, relevante Teilpopulation).....	87
Abbildung 6: Kaplan-Meier -Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie IMpower110, relevante Teilpopulation).....	87
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE 024).....	88
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie IMpower110, relevante Teilpopulation).....	88
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie KEYNOTE 024).....	89
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie IMpower110, relevante Teilpopulation).....	89
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE 024).....	90
Abbildung 12: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 024 [Datenschnitt: 09.05.2016] und KEYNOTE 042 [Datenschnitt: 26.02.2018]).....	91

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf)
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IC	Immune cells (tumorinfiltrierende Immunzellen)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROS1	C-ros Oncogene 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Tumour cells (Tumorzellen)
TPS	Tumor Proportion Score
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 gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.05.2021 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 eines externen Sachverständigen (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

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](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. 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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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 Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

### 1.4 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

#### Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 2.0 vom 10.09.2021 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 01.09.2021. Folgende Änderungen sind in Version 2.0 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Für Fragestellung 1 wurde die Bezeichnung der Indikation angepasst.

- Fragestellung 2 wurde im Bericht ergänzt.

Die Änderungen haben insofern Auswirkungen auf das Fazit der Nutzenbewertung, als nun auch für Fragestellung 2 eine Aussage zum Zusatznutzen beschrieben wird. Wie in Fragestellung 1 ist in Fragestellung 2 der Zusatznutzen nicht belegt.

## **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 (mehrseitige 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.

## 2.2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab (mehrseitige 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.

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

### 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 16.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 17.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Atezolizumab (letzte Suche am 16.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Atezolizumab (letzte Suche am 16.03.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.03.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 09.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

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 einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] für die Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Allerdings hat der pU als Ergebnis seiner Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Module 4 [4,5] und die Tragenden Gründe [6,7] des G-BA für die beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 identifiziert. Diesen Verfahren sind aber jeweils noch Dossierbewertungen zugeordnet [8-11], die weitere Informationen zu den beiden Studien enthalten. Unter anderem hätte der pU beispielsweise die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 024 zu häufigen UEs zum Datenschnitt 09.05.2016 aus dem Anhang der IQWiG-Nutzenbewertung A17-06 [8] ziehen können. Die Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht vollständig.

### 2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Der pU begründet die Wahl des Brückenkomparators damit, dass die identifizierten Studien im relevanten Anwendungsgebiet jeweils die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atezolizumab) oder der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab) mit einem vergleichbaren Brückenkomparator (eine platinbasierte Chemotherapie) untersuchen.

Für die Nutzenbewertung wird, übereinstimmend mit dem pU, eine platinbasierte Chemotherapie als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
<b>Studie mit Atezolizumab</b>						
IMpower110 <sup>d</sup> (GO29431)	ja	ja	nein	ja [12]	ja [13,14]	ja [15,16]
<b>Studien mit Pembrolizumab</b>						
KEYNOTE 024	nein	nein	ja	ja [17]	ja [18,19]	ja [4,6,8-11,20-24]
KEYNOTE 042	nein	nein	ja	nein	ja [25,26]	ja [5,7,10,11,27-29]
KEYNOTE 042-China	nein	nein	ja	nein	ja [30]	ja [31]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Der Studienpool des pU umfasst für Atezolizumab die RCT IMpower110 und für Pembrolizumab die RCTs KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, sowie KEYNOTE 042-China. Die Erweiterungsstudie KEYNOTE 042-China wurde nach demselben Studienprotokoll wie die Studie KEYNOTE 042 durchgeführt. 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, betrachtet der pU die Studie KEYNOTE 042-China im indirekten Vergleich nicht weiter.

Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, denn Voraussetzung für eine Berücksichtigung der KEYNOTE 042-China im indirekten Vergleich ist unter anderem, dass die Patientenpopulationen der Studien im indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind. Die Ähnlichkeit kann ohne die Angaben zur relevanten Teilpopulation nicht geprüft werden. Die Studie KEYNOTE 042-China wird im Folgenden nicht betrachtet.

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

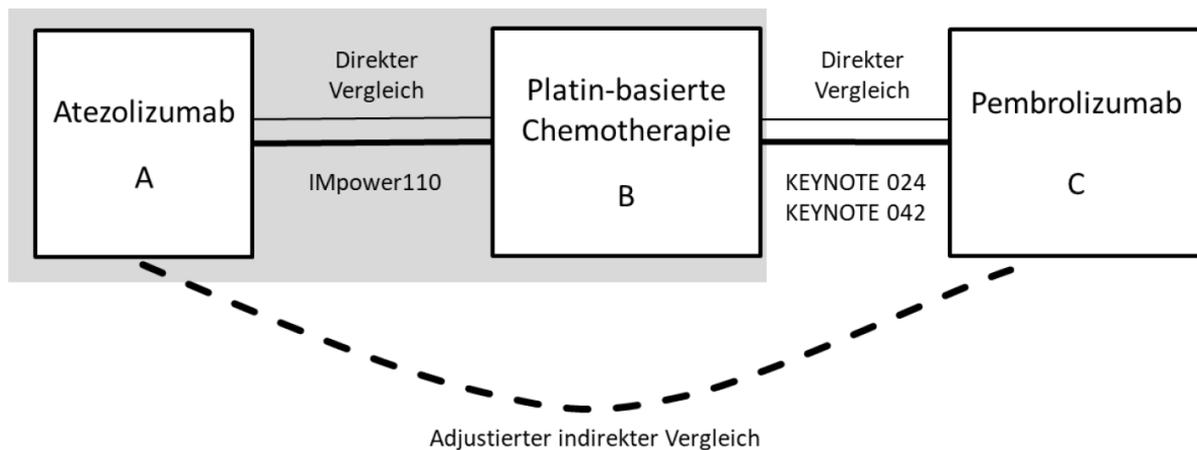


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Atezolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab

### 2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Studie mit Atezolizumab</b>						
IMpower110	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV, PD-L1-exprimierende Tumoren, ohne EGFR- Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Chemotherapie <sup>b</sup>	Atezolizumab (N = 285) platinbasierte Chemotherapie (N = 287)  davon relevante Teilpopulation <sup>c</sup> : Atezolizumab (n = 134) platinbasierte Chemotherapie (n = 126)	Screening: 28 Tage  Behandlung: bis zur Progression (oder darüber hinaus, solange die Patientin / der Patient davon profitiert für Atezolizumab), inakzeptabler Nebenwirkungen, oder Tod  Beobachtung: endpunktspezifisch <sup>d</sup> , maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	144 Zentren in: Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Japan, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Südkorea, Thailand, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika  07/2015–laufend Datenschnitte: 10.09.2018 04.02.2020	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Studien mit Pembrolizumab</b>						
KEYNOTE 024	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV, PD-L1-exprimierende Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) <sup>c</sup> ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS $\leq$ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie <sup>b</sup>	Pembrolizumab (N = 154) platinbasierte Chemotherapie (N = 151)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn  Behandlung: bis zur Progression (oder darüber hinaus, solange die Patientin / der Patient davon profitiert), inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab <sup>c</sup>  Beobachtung: endpunktspezifisch <sup>d</sup> , maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	142 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA  09/2014–05/2016 <sup>f</sup>  Datenschnitte: 09.05.2016 10.07.2017 (finale Gesamtüberleben- Analyse) 01.06.2020: (5 Jahres- Gesamtüberleben Analyse)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
KEYNOTE 042	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, PD-L1- exprimierende Tumoren (TPS $\geq$ 1 %), ohne EGFR- Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS $\leq$ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie <sup>b</sup>	Pembrolizumab (N = 637) platinbasierte Chemotherapie (N = 637)  davon relevante Teilpopulation <sup>c</sup> : Pembrolizumab (n = 299) platinbasierte Chemotherapie (n = 300)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn  Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab <sup>e</sup>  Beobachtung: endpunktspezifisch <sup>d</sup> , maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	196 Zentren in: Argentinien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Estland, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vietnam  11/2014–laufend  Datenschnitte: 26.02.2018 04.09.2018 (finale PFS Analyse)	primär: Gesamtüberleben sekundär: UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. ohne vorangehende systemische Therapie des metastasierten NSCLC-Stadiums (IMpower110, KEYNOTE 024) bzw. gegen das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC-Stadium (KEYNOTE 042)</p> <p>c. Patienten mit PD-L1 hoch-exprimierendem NSCLC, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation (WT; TPS <math>\geq</math> 50 %, PD-L1 IHC 22C3-Test)</p> <p>d: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) durften die Behandlung bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen für Pembrolizumab unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die vorherige Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes neu beginnen („second course phase“). Es ist davon auszugehen, dass in der gesamten Studienpopulation nur &lt; 5 % der Patientinnen und Patienten (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) die „second course phase“ erreicht haben.</p> <p>f. Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben wurde die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts der 2. Interimsanalyse (09.05.2016) beendet. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 175 Ereignissen für den Endpunkt PFS. Allen Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; WT: Wildtyp</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkomparator
<b>Studie mit Atezolizumab</b>		
IMpower110	Atezolizumab 1200 mg am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, i. v.	<u>platinbasierte Kombinationschemotherapie</u>  <u>Induktionsphase (4 oder 6 Zyklen)</u> nicht plattenepithelial: Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> KOF, i. v. + Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> , i. v. oder Carboplatin AUC von 6 mg/ml/min, i. v. jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus  plattenepithelial: Gemcitabin 1000 bzw. 1250 mg/m <sup>2</sup> KOF, i. v., Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus) + Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> KOF, i. v. oder Carboplatin AUC von 5 mg/ml/min, i. v. jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus  <u>Erhaltungsphase</u> nicht plattenepithelial: Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus  plattenepithelial: BSC
Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atezolizumab: keine Dosisänderung erlaubt; Unterbrechung bis 105 Tage bei Nebenwirkungen erlaubt</li> <li>▪ Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt</li> </ul>		
<b>Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie und / oder Strahlentherapie im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung im nicht metastasierten Stadium, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erfolgt sein</li> <li>▪ stabile Schmerztherapie; vollständige Erholung von palliativer Strahlentherapie für Metastasen an Knochen oder Metastasen, die Nerveneinklemmung verursachen</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CD137 Agonisten oder Immuncheckpointinhibitoren, anti-PD-1 und anti-PD-L1 therapeutische Antikörper</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide oder andere systemische Immunsuppressiva ≤ 2 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> <b>Prämedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für Atezolizumab: Antihistaminika (ab Zyklus 2)</li> <li>▪ für Pemetrexed + Platintherapie Folsäure, Vitamin B12 und Dexamethason</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkompator
	<p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ palliative Strahlentherapie bei Knochenmetastasen oder Schmerz</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide zur Behandlung von Atezolizumab Nebenwirkungen</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche Krebstherapien (einschließlich Hormontherapie) ab 3 Wochen vor 1. Dosis der Studienmedikation bis zum Behandlungsabbruch</li> <li>▪ Denosumab (Wechsel zu Bisphosphonaten, mit Einwilligung zum Studienbeginn)</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe ab 4 Wochen vor Randomisierung und bis 5 Monate nach der letzten Atezolizumab Dosis</li> </ul>	
<b>Studien mit Pembrolizumab</b>		
KEYNOTE 024	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	<p>platinbasierte Kombinationschemotherapie<sup>a</sup> für 4 bis 6 Zyklen:</p> <p><u>Induktionsphase (4 bis 6 Zyklen)</u></p> <p>nur nicht plattenepithelial:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus        +        Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v.        oder        Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min, i. v. jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>nicht plattenepithelial und plattenepithelial:</p> <p>Gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v., Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus        +        Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus oder        Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>oder</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus        +        Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase</u></p> <p>nur nicht plattenepithelial:</p> <p>nach mindestens 4 Zyklen Carboplatin + Pemetrexed, Cisplatin + Pemetrexed oder Paclitaxel + Carboplatin, war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v. am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers</p>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkomparator
	<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab: keine Dosisänderung erlaubt (gemäß Fachinformation); Unterbrechung bei Nebenwirkungen erlaubt</li> <li>▪ Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt</li> </ul> <p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie und / oder Strahlentherapie im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erfolgt sein</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische Therapie für Stadium IV NSCLC</li> <li>▪ CD137 Agonisten, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti PD-L2 und CTLA-4 therapeutische Antikörper oder Immuncheckpointinhibitoren</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Immuntherapien als Pembrolizumab</li> <li>▪ andere Chemotherapien</li> <li>▪ operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe</li> <li>▪ Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von UE oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie</li> <li>▪ Bisphosphonate oder anti-RANK-L-Inhibitoren<sup>b</sup></li> </ul>	
KEYNOTE 042	Pembrolizumab 200 mg, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	<p>carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie<sup>a</sup> für 4 bis maximal 6 Zyklen:</p> <p><u>Induktionsphase (4 bis 6 Zyklen)</u></p> <p>nur nicht plattenepithelial:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>nicht plattenepithelial und plattenepithelial:</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase</u></p> <p>nur nicht plattenepithelial:</p> <p>nach mindestens 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers</p>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkompator
	<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab: Dosisanpassungen nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden)</li> <li>▪ Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt</li> </ul>	
	<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor Entwicklung der metastasierten Erkrankung erfolgt sein</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische Therapie gegen das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC-Stadium</li> <li>▪ CD137 Agonisten, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 und CTLA-4 therapeutische Antikörper oder Immuneckpointinhibitoren</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Chemo- oder Immuntherapien</li> <li>▪ Operationen zur Symptom- oder Tumorkontrolle</li> <li>▪ Strahlentherapie</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe</li> <li>▪ Kortikosteroide, ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie</li> </ul>	
	<p>a. Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung von der Prüffärztin / dem Prüfarzt patientenindividuell eine platinbasierte Kombinationschemotherapie ausgewählt.</p> <p>b. Diese Therapien durften nur in der Studie fortgesetzt werden, falls der Therapiebeginn vor Studieneintritt lag.</p> <p>AUC: Area under the curve; CD137: cluster of differentiation 137; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; i. v: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RANKL: Receptor Activator of NF-κB; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

## Studiendesign

### *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. Zu Beginn wurden in die Studie IMpower110 nur Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC eingeschlossen. Mit dem Amendment 4 (Juni 2016) zum Studienprotokoll konnten auch Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale NSCLC eingeschlossen werden. Zudem konnten zu Studienbeginn Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen werden, wenn sie bereits eine zielgerichtete Therapie erhalten hatten und unter der Therapie einen Krankheitsprogress erfahren oder die Therapie nicht vertragen hatten. Mit Amendment 5 (März 2017) zum Studienprotokoll wurden diese Patientinnen und Patienten von der Studie ausgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt waren

bereits 18 Patientinnen und Patienten mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS]  $\leq 1$ ) befinden. 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 geplante Anzahl der Chemotherapie-Zyklen (4 oder 6 Zyklen) wurde vor der Randomisierung von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt festgelegt. Die Wahl der Platinkomponente (Cisplatin oder Carboplatin) erfolgte je nach Studienzentrum gemäß lokaler Praxis. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (männlich, weiblich), Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), ECOG-PS (0, 1) und PD-L1-Expression im Tumorgewebe, bestimmt mittels Immunhistochemie (IHC) auf Tumorzellen (TC) und tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC; TC1/2/3 und jegliches IC, TC0 und IC1/2/3).

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes auf Tumorzellen und tumorinfiltrierenden Immunzellen wurde in der Studie unter Verwendung des Ventana PD-L1 Assays (SP142; nachfolgend SP142-Assay) bestimmt. Darüber hinaus wurde die PD-L1-Expression des Tumorgewebes mit weiteren Assays, u. a. mit dem Dako Commercial Ready Assay (monoklonaler, gegen PD-L1 gerichteter, Antikörper vom Klon 22C3; nachfolgend 22C3-Assay) mittels Immunhistochemie bestimmt.

Die Gabe von Atezolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [32]. Auch die platinbasierten Chemotherapien (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin oder Carboplatin) wurden gemäß Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen [33-36] bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [37]) verabreicht. Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie IMpower110 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. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Studienarm mit der platinbasierten Chemotherapie auf eine Behandlung mit Atezolizumab war in der Studie IMpower110 nicht erlaubt. Darüber hinaus gab es keine Vorgaben bezüglich Folgetherapien.

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

***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 [8,10] – 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. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS  $\leq 1$ ) befinden. 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. Welche Behandlung für eine Patientin bzw. einen Patienten geeignet war, wurde vor Randomisierung von einer Prüferin bzw. einem Prüfer patientenindividuell entschieden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), geografischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0, 1).

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des 22C3-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt.

Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [38]. Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. In der Studie KEYNOTE 024 wurde diese in der gesamten Studienpopulation von keiner Patientin bzw. keinem Patienten erreicht. Auch die platinbasierten Chemotherapien (Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin, Paclitaxel + Carboplatin) wurden gemäß Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen verabreicht [33-36,39] bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [37]). 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. Insgesamt erhielten 46 (37 %) der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie im Vergleichsarm solch eine Erhaltungstherapie.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt. Nach Krankheitsprogression konnten Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm bei entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Die Zulassung von Pembrolizumab sieht diese Behandlungsoption nach vorheriger Chemotherapie vor. Darüber hinaus gab es keine Vorgaben bezüglich Folgetherapien.

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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1), Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), PD-L1-Expression ( $\geq 50\%$ , 1 bis 49 %) und geografischer Region (Ostasien, nicht Ostasien). 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. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 6 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen. Welche Behandlungsoption (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) für eine Patientin bzw. einen Patienten im Falle einer Randomisierung zum Vergleichsarm geeignet wäre, wurde vor Randomisierung von einer Prüferin bzw. einem Prüfer patientenindividuell entschieden, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des 22C3-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt.

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pembrolizumab entsprechend der Vorgaben der Fachinformation [38]. Die maximale Behandlungsdauer betrug 35 Zyklen. In der Studie KEYNOTE 042 wurden diese in der gesamten Studienpopulation nur von etwa 7 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Auch die platinbasierten Chemotherapien (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) wurden gemäß den Anforderungen der Fachinformationen verabreicht [35,36,39] bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [37]). 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. In der gesamten Studienpopulation der Studie KEYNOTE 042 erhielten 196 (52,3 %) der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie solch eine Erhaltungstherapie.

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

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es keine Einschränkung. Ein Wechsel der Behandlung nach Krankheitsprogress von der Vergleichstherapie zu einer Pembrolizumab-Monotherapie war nicht explizit Teil des Studiendesigns.

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.

In die Studie IMpower110 wurden die Patientinnen und Patienten basierend auf einem positiven PD-L1-Nachweis im Tumorgewebe mit dem SP142-Assay eingeschlossen. Darüber hinaus wurde die PD-L1 Expression u. a. mit dem 22C3-Assay (bei 534 von 554 [ca. 96 %] Patientinnen und Patienten) untersucht. Da in der Studie KEYNOTE 042 und auch in der Studie KEYNOTE 024 die PD-L1 Expression mit dem 22C3-Assay bestimmt wurde, legt der pU zur besseren Vergleichbarkeit der Studien im indirekten Vergleich bei der Bildung der Teilpopulation der Studie IMpower110 die Ergebnisse des 22C3-Assays zugrunde. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Die Zulassung von Atezolizumab im Anwendungsgebiet beruht jedoch auf Daten einer Teilpopulation der Studie mit einer hohen PD-L1-Expression, die mit dem SP142-Assay (TC3, IC3) bestimmt wurde. Es muss sichergestellt sein, dass die beiden Assays übereinstimmend dieselben Patientinnen und Patienten identifizieren. Daher wird die Konkordanz der eingesetzten PD-L1-Assays geprüft.

### ***Konkordanz der eingesetzten PD-L1-Assays***

Die Publikation zur Studie IMpower110 [15] zeigt, dass die Ergebnisse der beiden PD-L1-Assays SP142 und 22C3 nur zum Teil übereinstimmen. Aus der Publikation geht hervor, dass sich die Patientenpopulationen mit hoher PD-L1-Expression gemäß 22C3-Assay (TPS  $\geq$  50 %)

und die mit hoher PD-L1-Expression gemäß SP142-Assay (TC3, IC3) nur zu etwa 50 % überschneiden. Die systematische Übersichtsarbeit zur Vergleichbarkeit von PD-L1-Assays beim NSCLC von Koomen et al. 2020 [40] unterstützt diese Einschätzung. In Studien, die die Konkordanz zwischen verschiedenen Assays untersuchten, wurde zwischen den Assays 22C3 und SP142 eine niedrigere Konkordanz ermittelt.

Die mäßige Konkordanz zwischen dem SP142- und dem 22C3-Assay stellt somit eine Unsicherheit für die Studie IMpower110 dar. Denn die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten der Studie IMpower110, die in den indirekten Vergleich eingeschlossen wird, entspricht nur zu ca. 58 % den Patientinnen und Patienten, für die die Zulassung von Atezolizumab im Anwendungsgebiet ausgesprochen wurde. Jedoch zeigt der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1.1), dass die Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie IMpower110 zwischen den Populationen mit hoher PD-L1-Expression gemäß SP142-Assay und gemäß 22C3-Assay in der Studie IMpower110 fast identisch sind. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie IMpower110 wird daher für den indirekten Vergleich herangezogen.

### **Zusammenfassung**

Die für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulationen der Studien IMpower110 und KEYNOTE 042 sind die Populationen mit PD-L1  $\geq$  50 % auf den Tumorzellen gemäß 22C3-Assay. In die Studie KEYNOTE 024 wurden Patientinnen und Patienten mit PD-L1  $\geq$  50 % auf Basis des 22C3-Assays eingeschlossen, daher ist die gesamte Studienpopulation relevant.

### **Molekulare Testung der Patientinnen und Patienten**

Aus den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht hervor, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Atezolizumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B [BRAF] oder C-Ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt. Die S3-Leitlinie [41] sieht hierzu vor, dass anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nicht plattenepithelialen NSCLC molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exons 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF-V600-Mutationen) eingeleitet werden. Ebenfalls gilt dies für Plattenepithelkarzinome von Nierauchern / Leichtrauchern. Für Patientinnen und Patienten mit den genannten Mutationen bzw. Translokationen stehen laut S3-Leitlinie zielgerichtete Behandlungen zur Verfügung [41].

In den 3 Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mussten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC und unbekanntem EGFR- und / oder ALK-Status vor ihrer Randomisierung in die 3 RCTs hinsichtlich dieser Mutation bzw. Translokation getestet werden. Bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelalem NSCLC und unbekanntem EGFR- und / oder ALK-Status war gemäß Studienprotokollen jedoch keine Testung erforderlich. Aus den jeweiligen Studienprotokollen geht zudem keine geplante

Überprüfung oder Testung des Tumorgewebes auf ROS1-Translokationen bzw. BRAF-V600-Mutationen hervor. Es besteht daher die Möglichkeit, dass in die Studien Patientinnen oder Patienten mit nicht plattenepitheliales NSCLC eingeschlossen wurden, bei denen eine ROS1-Translokation oder BRAF-V600-Mutation vorlag. Auch ist es möglich, dass nie-rauchende bzw. leichtrauchende Patientinnen oder Patienten mit plattenepitheliales NSCLC eingeschlossen wurden, bei denen eine (unbekannte) EGFR-Mutation, ALK-Translokation, ROS1-Translokation oder BRAF-V600-Mutation vorlag. Aus der Studie IMpower110 wurden Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation erst nach einer Protokolländerung ausgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt waren bereit 18 Patientinnen und Patienten (3 %) mit bekannten EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen in die Studie eingeschlossen.

Aufgrund des eher seltenen Vorkommens der einzelnen Mutationen in den jeweiligen Populationen (nicht plattenepitheliales NSCLC / plattenepitheliales NSCLC) und dem anteilmäßig geringeren Anteil der Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliales NSCLC in den einzelnen Studien wird davon ausgegangen, dass nicht so viele Patientinnen und Patienten mit den beschriebenen Mutationen bzw. Translokationen eingeschlossen wurden, dass dies die Ähnlichkeit bzw. Relevanz der Studienpopulationen infrage stellt.

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

Für den vorliegenden indirekten Vergleich wurde vom pU als Brückenkomparsator 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 (siehe auch Tabelle 7), 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 (siehe auch Tabelle 7).

Tabelle 8 zeigt, welche Optionen einer platinbasierten Chemotherapie den Patientinnen und Patienten in den 3 Studien verabreicht wurden.

Tabelle 8: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime der Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Studie mit Atezolizumab	Studien mit Pembrolizumab	
IMpower110 (N = 126)	KEYNOTE 024 (N = 151)	KEYNOTE 042 (N = 300)
<b>Nicht plattenepitheliale Histologie</b>		
<b>n = 88 (70 %)</b>	<b>n = 124 (82 %)</b>	<b>n = 186 (62 %)</b>
mindestens 1 Dosis erhalten: 79 (62,7 % <sup>a</sup> ) Pemetrexed + <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin</li> <li>▪ Carboplatin</li> </ul> Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: für alle Patientinnen und Patienten	Pemetrexed + <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin: 36 (29,2 %)<sup>b</sup></li> <li>▪ Carboplatin: 66 (53,7 %)</li> </ul> Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: 46 (30,5 %) <sup>b</sup> Gemcitabin + <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin: 4 (3,2 %)</li> <li>▪ Carboplatin 5 (4,1 %)</li> </ul> Paclitaxel + Carboplatin: 12 (9,8 %)	Pemetrexed + Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation Paclitaxel + Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: k. A. für die relevante Teilpopulation
<b>Plattenepitheliale Histologie</b>		
<b>n = 38 (30 %)</b>	<b>n = 27 (18 %)</b>	<b>n = 114 (38 %)</b>
mindestens 1 Dosis erhalten: 36 (28,6 % <sup>a</sup> ) Gemcitabin + <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin</li> <li>▪ Carboplatin</li> </ul>	Gemcitabin + <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin: 7 (25,9 %)</li> <li>▪ Carboplatin: 15 (55,5 %)</li> </ul> Paclitaxel + Carboplatin: 5 (18,5 %)	Paclitaxel + Carboplatin: 114 (38 %)
<b>Gesamt</b>		
Cisplatin: 42 (33,3 % <sup>a</sup> ) Carboplatin: 76 (60,3 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin: 47 (31,1 %)</li> <li>▪ Carboplatin: 103 (68,2 %)</li> </ul>	Carboplatin: 300 (100 %)
a. Eigene Berechnung, bezogen auf gesamte Kontrollgruppe N = 126 b. eigene Berechnung, Prozente bezogen auf gesamte Kontrollgruppe N = 151 k. A.: keine Angabe; n: Patientinnen und Patienten mit jeweiliger Histologie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten (Teil-)Populationen		

Für die Studie KEYNOTE 024 lassen sich detaillierte Angaben zu den verabreichten platinbasierten Chemotherapien der Dossierbewertung A17-06 entnehmen [8]. Detaillierte Informationen für die relevante Teilpopulation der Studie IMpower110 legt der pU in seinem Dossier nicht vor. Für die relevante Teilpopulation der KEYNOTE 042 sind kaum Angaben zu den verabreichten Chemotherapien verfügbar.

### *Platinkomponente des Brückenkomparators*

Der pU beschreibt in Modul 4 A des Dossiers, dass in der Studie IMpower110 für jeden Patienten und jede Patientin individuell entschieden worden sei, welches Platinderivat er oder sie erhalten sollte. Diese Entscheidung hätten die Prüfarzte im Rahmen der ärztlichen Routine, die im jeweiligen Fall auch das Toxizitätsprofil und die Komorbiditäten berücksichtigen müsse,

getroffen. Somit sei die Auswahl der Platin-Komponente der Studie IMpower110 im Einklang mit den Vorgaben zum Off-Label-Use von Carboplatin bei NSCLC. Die patientenindividuelle Entscheidung des Prüfarztes für die Wahl einer der beiden Substanzen sei durch eine Abfrage im Prüfbogen der Studie entsprechend dokumentiert worden.

Die Ausführungen des pU stimmen nicht mit den Angaben im Studienprotokoll der IMpower110 überein. Dort 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.

Tabelle 8 zeigt, dass Cisplatin und Carboplatin in den Vergleichsarmen der Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 ähnlich häufig eingesetzt wurden. In der Studie KEYNOTE 042 wurde ausschließlich Carboplatin verabreicht.

#### ***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.

### **Datenschnitte**

Es werden von allen 3 Studien (IMpower110 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) diejenigen Datenschnitte zur Bewertung herangezogen, die präspezifiziert waren.

- Für die Studie IMpower110 wird der präspezifizierte, ursprünglich als Interimsanalyse geplante, 1. Datenschnitt vom 10.09.2018 herangezogen. Für den aktuelleren Datenschnitt vom 04.02.2020 ist aus den vorliegenden Unterlagen nicht ersichtlich, dass dieser Datenschnitt präspezifiziert war.
- Für die Studie KEYNOTE 024 wird die 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016 herangezogen. Nach diesem Datenschnitt wurde aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben allen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm angeboten, auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab zu wechseln.
- Für die Studie KEYNOTE 042 wird die 2. Interimsanalyse vom 26.02.2018 herangezogen, da die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt final waren.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>Endpunktkategorie</b>	
<b>Endpunkt</b>	
<b>Studie mit Atezolizumab</b>	
<b>IMpower110</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Loss to Follow-up, oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik, Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS)	bis zur Krankheitsprogression (oder über Progression hinaus, solange die Patientin / der Patient davon profitiert für Atezolizumab), Rückzug der Einwilligung oder Studienende
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zur Krankheitsprogression (oder über Progression hinaus, solange die Patientin / der Patient davon profitiert für Atezolizumab), Rückzug der Einwilligung oder Studienende
Nebenwirkungen	
UEs	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
SUEs und immunvermittelte UEs	bis 90 Tage nach letzter Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
<b>Studien mit Pembrolizumab</b>	
<b>KEYNOTE 024</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ bei Behandlungsende vor Progression: bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie</li> </ul>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ bei Behandlungsende vor Progression: bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie</li> </ul>
Nebenwirkungen	
UEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
SUEs und immunvermittelte UEs	bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat)

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>KEYNOTE 042</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod
Morbidität	nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UEs	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
SUEs und immunvermittelte UEs	bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In allen 3 Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (bis zur Krankheitsprogression [nur IMpower110 für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität]; zuzüglich 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs] und immunvermittelte UEs bzw. zuzüglich 30 Tage für UEs) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Atezolizumab		Studien mit Pembrolizumab			
	IMpower110		KEYNOTE 024		KEYNOTE 042	
	Atezolizumab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizu- mab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizu- mab	Platinbasierte Chemotherapie
	N = 134	N = 126	N = 154	N = 151	N = 299	N = 300
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	64 (9)	65 (9)	64 (10)	65 (10)	65 [33; 90] <sup>a</sup>	66 [38; 85] <sup>a</sup>
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	31 / 69	40 / 60	37 / 63	31 / 69	30 / 70
Abstammung, n (%)						
weiß	109 (81)	107 (85)	125 (81)	126 (83)	k. A.	k. A.
asiatisch	22 (16)	16 (13)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
andere	2 (2)	0 (0)	27 (18)	25 (17)	k. A.	k. A.
unbekannt	1 (1)	3 (2)	2 (1)	0 (0)	k. A.	k. A.
Region, n (%)						
Europa	98 (73) <sup>b,c</sup>	99 (79) <sup>b,c</sup>	k. A.	k. A.	71 (24)	66 (22)
Rest der Welt	36 (27) <sup>b,d</sup>	27 (21) <sup>b,d</sup>	k. A.	k. A.	228 (76) <sup>b</sup>	234 (78) <sup>b</sup>
Raucherstatus, n (%)						
Nieraucher	17 (13)	15 (12)	5 (3)	19 (13)	64 (21)	67 (22)
aktiv	36 (27)	34 (27)	34 (22)	31 (21)	57 (19)	59 (20)
ehemalig	81 (60)	77 (61)	115 (75)	101 (67)	178 (60)	174 (58)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)						
0	40 (30)	44 (35)	54 (35)	53 (35)	96 (32)	91 (30)
1	94 (70)	82 (65)	99 (64)	98 (65)	203 (68)	209 (70)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krankheitsstadium, n (%)						
IIIB	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>
IV	134 (100)	126 (100)	153 (99)	150 (99)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Atezolizumab		Studien mit Pembrolizumab			
	IMpower110		KEYNOTE 024		KEYNOTE 042	
	Atezolizumab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizu- mab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizu- mab	Platinbasierte Chemotherapie
	N = 134	N = 126	N = 154	N = 151	N = 299	N = 300
Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn						
Mittelwert (SD)	3,0 (1,4)	3,2 (1,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median [Min; Max]	3 [1; 8]	3 [1; 9]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Metastasierung, n (%)						
M0	k. A.	k. A.	1 (1)	1 (1)	k. A.	k. A.
M1	k. A.	k. A.	29 (19)	34 (23)	k. A.	k. A.
M1A	k. A.	k. A.	47 (31)	41 (27)	k. A.	k. A.
M1B	k. A.	k. A.	77 (50)	74 (49)	k. A.	k. A.
MX	k. A.	k. A.	0 (0)	1 (1)	k. A.	k. A.
Zeit seit der initialen Diagnose [Monate]						
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	5,7 (13,4)	6,2 (23,7)	k. A.	k. A.
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	1,7 [0,7; 114,8]	1,7 [0,5; 230,8]	k. A.	k. A.
TumorgroÙe zu Studienbeginn [mm]						
Mittelwert (SD)	92,1 (59,8)	111,0 (58,7)	90,9 (53,4)	99,8 (63,4)	k. A.	k. A.
Median [Min; Max]	81,5 [10,2; 390,0]	108,5 [17,0; 265,0]	82,0 [14,0; 322,0]	83,5 [14,0; 369,0]	k. A.	k. A.
Hirnmetastasen, n (%)						
ja	k. A.	k. A.	18 (12)	10 (7)	19 (6)	15 (5)
nein	k. A.	k. A.	136 (88)	141 (93)	280 (94)	284 (95)
Histologie, n (%)						
platteneithelial	34 (25)	38 (30)	29 (19)	27 (18)	107 (36)	114 (38)
nicht platteneithelial	100 (75)	88 (70)	125 (81)	124 (82)	192 (64)	186 (62)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Atezolizumab		Studien mit Pembrolizumab			
	IMpower110		KEYNOTE 024		KEYNOTE 042	
	Atezolizumab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizu- mab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizu- mab	Platinbasierte Chemotherapie
	N = 134	N = 126	N = 154	N = 151	N = 299	N = 300
vorangegangene Therapien, n (%)						
adjuvante Vortherapie	k. A.	k. A.	6 (4)	3 (2)	8 (3) <sup>f</sup>	4 (1) <sup>f</sup>
neoadjuvante Vortherapie	k. A.	k. A.	3 (2)	1 (1)	1 (<1) <sup>f</sup>	5 (2) <sup>f</sup>
Platin-Chemotherapie, n (%)						
Cisplatin	n. z.	42 (33) <sup>g</sup>	n. z.	47 (31) <sup>b</sup>	n. z.	0 (0)
Carboplatin	n. z.	76 (60) <sup>g</sup>	n. z.	103 (68) <sup>b</sup>	n. z.	300 (100)
Therapieabbruch, n (%)	85 (64) <sup>h</sup>	103 (82) <sup>h, i</sup>	80 (52) <sup>b</sup>	106 (70) <sup>b</sup>	217 (73) <sup>b</sup>	194 (65) <sup>b</sup>
Studienabbruch, n (%)	58 (43) <sup>h</sup>	71 (56) <sup>b, h</sup>	47 (31) <sup>b</sup>	69 (46) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
<p>a. Median [Min; Max]  b. eigene Berechnung  c. Europa und Mittlerer Osten  d. Zusammenfassung: Nordamerika, Südamerika und Asien-Pazifik  e. Angaben vorhanden nur für lokal fortgeschritten: 27 (9 %) im Pembrolizumab Arm und 35 (12 %) im Chemotherapiearm, bzw. metastasiert: 272 (91 %) im Pembrolizumab Arm vs. 265 (88 %) im Chemotherapiearm  f. Vortherapie bei nicht metastasierter Erkrankung  g. Angaben für Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation bekamen (N = 114), Prozentwerte: eigene Berechnung auf Basis der randomisierten Population  h. Datenschnitt 10.09.2018  i. Angaben vermutlich für Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Chemotherapiekomponente abgebrochen haben [Carboplatin 36 / 76 (47,4 %), Cisplatin 24 / 42 (57,1 %), Pemetrexed 68 / 79 (86,1 %) und Gemcitabin 17 / 36 (47,2 %)]</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n. z.: nicht zutreffend; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>						

Nicht für alle interessierenden Patientencharakteristika liegen für alle 3 Studien Angaben vor. Dennoch können aufgrund der vorliegenden Informationen die Populationen sowohl zwischen den Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 als auch jeweils zwischen den Behandlungsarmen in den Einzelstudien als hinreichend vergleichbar eingeschätzt werden.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus den Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 waren im Mittel 65 Jahre alt und überwiegend männlich sowie überwiegend weiß (für die Studie KEYNOTE 024 liegen keine Angaben zur Abstammung vor). Die Patientinnen und Patienten befanden sich nahezu alle im Krankheitsstadium IV (IMpower110, KEYNOTE 024) bzw. im metastasierten Stadium (KEYNOTE 042). Die Patientinnen und Patienten der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 hatten mehrheitlich keine Hirnmetastasen, für die Studie IMpower110 liegen keine Angaben zur Anzahl der Hirnmetastasen vor.

Der Hauptunterschied zwischen den Studien ist auf die unterschiedlichen Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie zurückzuführen (siehe dazu auch den Abschnitt zur Ähnlichkeit des Brückenkomparators platinbasierte Kombinationschemotherapie in den Studien oben). In den Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 erhielten jeweils ca. 32 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulationen Cisplatin und die übrigen Carboplatin. In der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 042 hingegen erhielten alle Patientinnen und Patienten Carboplatin. Dieser Unterschied stellt jedoch die Eignung der Studie KEYNOTE 042 für den indirekten Vergleich nicht infrage.

### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Atezolizumab bzw. Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie
<b>Studie mit Atezolizumab</b>		
<b>IMpower110 (Datenschnitt 18.09.2018)</b>	N = 134	N = 126
Behandlungsdauer [Monate]	k. A. <sup>a</sup>	k. A. <sup>a</sup>
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [1. Quartil; 3. Quartil]	15,2 [9,7; 18,8]	12,7 [8,9; 18,7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
<b>Studien mit Pembrolizumab</b>		
<b>KEYNOTE 024 (Datenschnitt 06.05.2016)</b>	N = 154	N = 150
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	7,0 [0,0; 18,7]	3,5 [0,0; 16,8]
Mittelwert (SD)	6,8 (4,8)	4,0 (3,5)
Beobachtungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
<b>KEYNOTE 042</b>	N = 299	N = 300
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
a. keine Angaben für die relevante Teilpopulation vorhanden		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Für die Studie IMpower110 liegen nur Angaben zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Diese war im Interventionsarm etwa 3 Monate länger als im Vergleichsarm. Für die Studie KEYNOTE 024 liegen ausschließlich Angaben zur Behandlungsdauer vor. Diese war im Interventionsarm etwa doppelt so lang wie im Vergleichsarm. Für die Nebenwirkungen lässt sich die Beobachtungsdauer der Studie KEYNOTE 024 anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UEs geplant 30 bzw. SUEs 90 Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Für die Studie KEYNOTE 042 liegen weder Angaben zur Behandlungsdauer noch zur Beobachtungsdauer vor. Die Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer kann wegen der fehlenden Angaben nicht untersucht werden.

## **Folgetherapien**

Angaben zu den Folgetherapien, die Patientinnen und Patienten der Studien im indirekten Vergleich nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben, liegen nur unvollständig vor.

Für die Studie IMpower110 liegen keine Angaben zu Folgetherapien der relevanten Teilpopulation vor. Es findet sich lediglich die Angabe, dass zum relevanten Datenschnitt am 10.09.2018 29 (30 %) der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm eine Immuntherapie als Folgetherapie erhielten. Diese Angabe bezieht sich jedoch auf die Population mit hoher PD-L1 Expression gemäß SP142-Assay (TC3 / IC3).

In der Studie KEYNOTE 024 lag zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016 der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie im Interventionsarm bei 22,7 % und im Vergleichsarm bei 16,6 %. Im Vergleichsarm waren dabei 66 (43,7 %) Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen keine Angaben zu konkreten Folgetherapien der relevanten Teilpopulation vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26.02.2018 lag in der gesamten Studienpopulation der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer antineoplastischen Folgetherapie im Interventionsarm bei 37,7 % (N = 240) und im Vergleichsarm bei 44,0 % (N = 280). Im Vergleichsarm waren davon 28 (4,4 %) Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.

Aufgrund der fehlenden Angaben kann die Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der Folgetherapien nicht eingeschätzt werden.

## **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.

Eine weitere zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Homogenitätsannahme. Für die Atezolizumab-Kante war eine Untersuchung der Homogenität nicht möglich, da nur 1 Studie vorliegt. Für die beiden

eingeschlossenen Studien zu Pembrolizumab erfolgte eine Prüfung auf Heterogenität im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dabei wurde für die Ergebnisse dieses Endpunkts keine bedeutsame Heterogenität festgestellt.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab

Studie	Verblindung							Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte		
<b>Atezolizumab vs. Chemotherapie</b>								
IMpower110	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig	
<b>Pembrolizumab vs. Chemotherapie</b>								
KEYNOTE 024	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig	
KEYNOTE 042	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die berücksichtigten Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für die Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 gibt der pU jeweils an, dass die Patientenpopulationen in den Studien mit den typischen Patienten in Deutschland vergleichbar seien, sodass sich deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen ließen. Diese Aussagen stützt der pU auf demografische und krankheitsspezifische Charakteristika, so seien die Studienpopulationen überwiegend kaukasisch (IMpower110, KEYNOTE 024) und männlich und die Mehrheit wies einen ECOG-PS von 1 zu Baseline auf. Zudem sei die in den 3 Studien verabreichte Vergleichstherapie, eine platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab, bei der Konzeption und beim Studienstart von relevanten Leitlinien empfohlen worden und entsprach somit dem damaligen deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der 3 Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 schätzt der pU als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext ein. Somit ließen sich insgesamt auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ-Lung Cancer-specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-LC13)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Immunvermittelte UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs
<b>Atezolizumab vs. Chemotherapie</b>									
IMpower110	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>
<b>Pembrolizumab vs. Chemotherapie</b>									
KEYNOTE 024	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
KEYNOTE 042	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>c</sup>
<b>indirekter Vergleich durchführbar</b>	ja	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>  b. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden  c. Keine Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.  d. keine verwertbaren Daten vorhanden  e. Endpunkt nicht erhoben  f. keine Daten vorhanden  g. Nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine Ergebnisse verfügbar sind.  h. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.3.2.2)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13;  RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>									

Für die Endpunkte Gesundheitszustand, Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu immunvermittelten UEs ist kein indirekter Vergleich durchführbar, da der pU für die Studie IMpower110 keine Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt hat und damit für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine Ergebnisse verfügbar sind. Da aufgrund des offenen Designs der eingeschlossenen Studien die Ergebnisse für die Endpunkte zum Gesundheitszustand, zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial haben, könnten diese,

selbst wenn sie vorlägen, nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden (siehe auch folgenden Abschnitt 2.3.2.2). Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen auch für die Studie KEYNOTE 024 keine verwertbaren Daten vor, und in der Studie KEYNOTE 042 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Die Auswahl weiterer spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den indirekten Vergleich ist nicht möglich, weil für die relevanten Teilpopulationen der Studien IMpower110 und KEYNOTE 042 keine Daten zu häufigen UEs vorliegen.

### **2.3.2.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ C30, QLQ LC-13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs <sup>b</sup>
<b>Atezolizumab vs. Chemotherapie</b>										
IMpower110	N	N	_b	_b	_b	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	_b	_e
<b>Pembrolizumab vs. Chemotherapie</b>										
KEYNOTE 024	N	N	_f	_f	_f	H <sup>g</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>d</sup>	_f	_f
KEYNOTE 042	N	N	_h	_h	_h	_i	_i	_i	_i	_e

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
b. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden  
c. Hoher Anteil an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da UEs bzw. SUEs nur bis 30 bzw. 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation nachbeobachtet wurden.  
d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung  
e. Keine Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.  
f. nicht bewertet, da indirekter Vergleich nicht berechenbar  
g. Hoher Anteil an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (48 % der Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm vs. und 64 % im Kontrollarm haben die Behandlung haben die Behandlung vorzeitig abgebrochen).  
h. Endpunkt nicht erhoben  
i. keine Daten vorhanden

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben jeweils als niedrig bewertet. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial für die Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 jeweils als hoch bewertet. Grund hierfür sind in beiden Studien unvollständige Beobachtungen durch eine nicht vollständige Nachbeobachtung aus potenziell informativen Gründen nach Abbruch der Behandlung. Für die

Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung in beiden Studien vor dem Hintergrund der subjektiven Erhebung des Endpunkts. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der genannten Endpunkte stimmt mit der des pU überein.

Falls auf einer Kante eines indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und Ergebnisse einzelner Endpunkte dieser Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, besteht nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit. Damit liegen für keinen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, für die in den einzelnen Studien verwertbare Daten vorliegen, ausreichend ergebnissichere Ergebnisse für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Nur für das Gesamtüberleben liegen also für die vorliegende Bewertung Daten vor, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die Endpunkte UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie schwere UEs für einen adjustierten indirekten Vergleich heranzieht.

### **2.3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Atezolizumab mit Pembrolizumab für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu dem Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen befinden sich in Anhang B. Der Forest Plot zur selbst berechneten Metaanalyse findet sich in Anhang C. Ergebnisse zu häufigen UEs der Studien IMpower110 und KEYNOTE 042 für die jeweils relevanten Teilpopulationen liegen nicht vor. Für die Studie KEYNOTE 024 sind im Anhang der Dossierbewertung A17-06 [8] Angaben zu häufigen UEs zu finden.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atezolizumab bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität					
Atezolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
IMpower110 (Datenschnitt 10.09.2018)	134	20,2 [13,3; n. b.] 53 (39,6)	126	11,0 [8,8; 16,5] 67 (53,2)	0,57 [0,39; 0,82]; 0,002 <sup>a</sup>
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	n. e. 44 (28,6)	151	n. e. [9,4; n. b.] 64 (42,4)	0,60 [0,41; 0,89]; 0,010 <sup>b</sup>
KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)	299	20,0 [15,4; 24,9] k. A.	300	12,2 [10,4; 14,2] k. A.	0,69 [0,56; 0,85]; < 0,001 <sup>c</sup>
Gesamt					0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001 <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>e</sup>:</b>					
<b>Atezolizumab vs. Pembrolizumab</b>					0,85 [0,56; 1,29]; 0,449 <sup>f</sup>
<b>Morbidität</b>					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)			keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ- C30, EORTC QLQ-LC13)</b>			keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>		
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Atezolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
IMpower110 (Datenschnitt 10.09.2018)	134	k. A. 118 (88,1)	114	k. A. 104 (91,2)	–
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	k. A. 148 (96,1)	150	k. A. 145 (96,7)	–
KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)	299	k. A.	300	k. A.	–

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atezolizumab bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SUEs</b>					
Atezolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
IMpower110 (Datenschnitt 10.09.2018)	134	k. A. 39 (29,1)	114	k. A. 31 (27,2)	0,87 [0,54; 1,41]; 0,579 <sup>h</sup>
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	k. A. 68 (44,2)	150	k. A. 66 (44,0)	1,00 [0,71; 1,41]; 0,994 <sup>b</sup>
KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c</sup>:</b>					
<b>Atezolizumab vs. Pembrolizumab</b>					– <sup>i</sup>
<b>schwere UEs<sup>j</sup></b>					
Atezolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
IMpower110 (Datenschnitt 10.09.2018)	134	k. A. 43 (32,1)	114	k. A. 62 (54,4)	0,37 [0,25; 0,56]; < 0,001 <sup>h</sup>
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	k. A. 82 (53,2)	150	k. A. 109 (72,7)	0,49 [0,36; 0,66]; < 0,001 <sup>b</sup>
KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c</sup>:</b>					
<b>Atezolizumab vs. Pembrolizumab</b>					– <sup>i</sup>
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
Atezolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
IMpower110 (Datenschnitt 10.09.2018)	134	k. A. 5 (3,7)	114	k. A. 25 (21,9)	0,12 [0,05; 0,32]; < 0,001 <sup>h</sup>
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	k. A. 14 (9,1)	150	k. A. 21 (14)	0,60 [0,31; 1,19]; 0,144 <sup>b</sup>
KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c</sup>:</b>					
<b>Atezolizumab vs. Pembrolizumab</b>					– <sup>i</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atezolizumab bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
immunvermittelte UEs					
Atezolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
IMpower110 (Datenschnitt 10.09.2018)	134	k. A.	114	k. A.	
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	– <sup>k</sup>	150	– <sup>k</sup>	
KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)	299	k. A.	300	k. A.	
a. HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und Baseline ECOG-PS, p-Wert aus Log-Rank-Test					
b. HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie, p-Wert aus Wald Test					
c. HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie, p-Wert aus Log-Rank-Test					
d. eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)					
e. indirekter Vergleich nach Bucher [3]					
f. eigene Berechnung					
g. Nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine Ergebnisse verfügbar sind.					
h. HR und 95 %-KI: unstratifizierte Analyse, p-Wert aus Log-Rank-Test					
i. Keine Darstellung von Effektschätzungen, da wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs und der daraus resultierenden nicht ausreichenden Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet wird (siehe 2.3.2.2).					
j. operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$					
k. Ergebnisse nicht dargestellt, da kein indirekter Vergleich möglich					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

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. Diese Einschätzung stimmt nicht mit der des pU überein, der für alle von ihm betrachteten Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen indirekte Vergleiche durchführt.

## **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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

## **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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

## **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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

## **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.

Für die Endpunkte SUE und schwere UE stimmt dies mit der Einschätzung des pU überein. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

#### **2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In Modul 4 A des Dossiers liegen keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor. Somit sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Atezolizumab und Pembrolizumab möglich.

#### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [42].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

##### **2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Pembrolizumab

Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab vs. Pembrolizumab Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	indirekter Vergleich: HR: 0,85 [0,56; 1,29]; 0,449 <sup>b</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine ausreichenden Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ C30, QLQ LC-13)	keine ausreichenden Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30)	keine ausreichenden Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs <sup>e</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Immunvermittelte UEs	keine ausreichenden Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Weitere spezifische UEs	keine ausreichenden Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen  b. eigene Berechnung  c. Kein indirekter Vergleich durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine Ergebnisse verfügbar sind.  d. Effektschätzung aus indirektem Vergleich nicht dargestellt wegen nicht ausreichender Ergebnissicherheit  e. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor.	

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 die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung (TPS  $\geq$  50 %) keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab – unabhängig vom Vorliegen eines TPS  $\geq$  50 % – einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie ableitet.

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

### 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

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 zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab, deren Tumoren einen TPS von  $\geq 1\%$  und  $< 50\%$  (PD-L1-Expression) aufweisen, in Modul 4 A seines Dossiers nicht.

In der vom pU für Fragestellung 1 auf Atezolizumab-Seite herangezogenen RCT IMpower110 wird Atezolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin oder Carboplatin) verglichen. Potenziell könnten somit für Fragestellung 2 Auswertungen einer Teilpopulation der Studienpopulation – Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab, deren Tumoren einen TPS von  $\geq 1\%$  und  $< 50\%$  (PD-L1-Expression) aufweisen – herangezogen werden.

#### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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.

Diese Einschätzung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in seiner Bewertung gar nicht betrachtet.

### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: 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 18: 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.

### **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 er korrekt gemäß der Fachinformation von Atezolizumab [32,43]. Demnach ist Atezolizumab indiziert als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  der Tumorzellen (TC) oder  $\geq 10\%$  bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA in

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

Der pU operationalisiert mangels belastbarer Daten und zum Vergleich zu Pembrolizumab Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression im vorliegenden Anwendungsgebiet über das Vorliegen eines TPS  $\geq 50\%$ . Dementsprechend schätzt der pU ausschließlich die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1. Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 macht der pU keine Angaben.

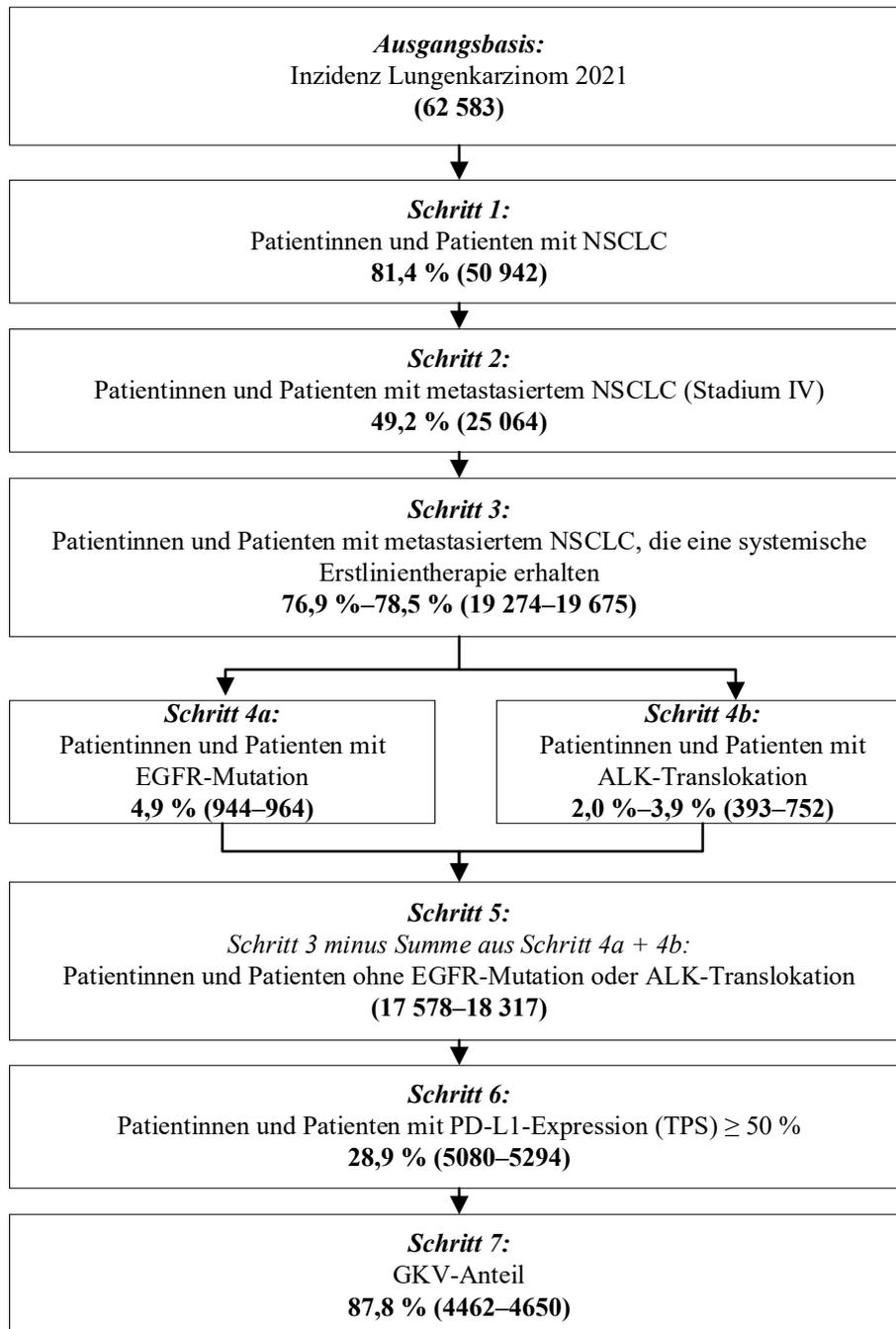
Des Weiteren operationalisiert der pU die Patientengruppe mit einem metastasierten NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [44].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, die den Patientinnen und Patienten neben einer hohen Effektivität ein optimiertes Verträglichkeitsprofil bieten.

##### **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. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.  
ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche  
Krankenversicherung, NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand  
1; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Der pU orientiert sich nach eigenen Angaben an dem beschriebenen Vorgehen in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [45] und verwendet ab Schritt 1 die dort angegebenen Anteilswerte.

### **Ausgangsbasis: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2021**

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2021 auf 62 583 Patientinnen und Patienten [46]. Er extrapoliert die bis zum Jahr 2016 für Deutschland verfügbaren Inzidenzraten des Lungenkarzinoms, klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Laut pU erfolgt dies anhand der Joinpoint-Methode durch Fortschreibung der mittleren jährlichen Veränderungen der Inzidenzraten je 100 000 Einwohner nach Altersgruppe und Geschlecht beginnend in 2017 bis ins Jahr 2026. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts in der Variante 6.

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Der pU verwendet einen Anteilswert in Höhe von 81,4 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC [45,47]. Es ergeben sich somit 50 942 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV)**

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose zieht der pU einen Anteilswert von 49,2 % [45,47] heran. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 25 064 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV).

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten**

Der pU setzt eine Spanne von 76,9 % bis 78,5 % für diejenigen Patientinnen und Patienten an, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird [45]. Als Quelle dafür zieht er zusätzlich die Tragenden Gründen zum Beschluss zu Ramucirumab aus dem Jahr 2016 [48] heran. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 19 274 bis 19 675 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

### **Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation**

Im nächsten Schritt wird vom pU ein Anteilswert in Höhe von 4,9 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation verwendet [45,47]. Übertragen auf Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 944 bis 964 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

### **Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation**

Im nächsten Schritt verwendet der pU eine Spanne von 2,0 % bis 3,9 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation [45,49]. Als Quelle dafür zieht er zusätzlich

die Nutzenbewertung des IQWiG zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [50] heran. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergeben sich 393 bis 752 Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation.

#### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation**

Der pU zieht die Anzahl der EGFR- und ALK-positiven Patientinnen und Patienten von den in Schritt 3 ermittelten Patientenzahlen ab. Es ergibt sich somit laut pU eine Anzahl von 17 578 bis 18 317 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

#### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (TPS) $\geq$ 50 %**

Der pU setzt das Vorliegen von Tumoren, die gemäß dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation eine PD-L1-Expression  $\geq$  50 % der Tumorzellen (TC) oder  $\geq$  10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen [32,43], mangels belastbarer Daten gleich mit dem Vorliegen eines Tumor Proportion Scores (TPS)  $\geq$  50 %. Der pU verwendet dafür einen Anteil von 28,9 % [45,47]. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 5080 bis 5294 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (TPS)  $\geq$  50 %.

#### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Insgesamt ergibt sich laut pU unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,8 % [51,52] eine Anzahl von 4462 bis 4650 Patientinnen und Patienten. Diese Angaben entsprechen der Patientengruppe für Fragestellung 1. Für die Patientengruppe für Fragestellung 2 macht der pU keine Angaben.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Im Folgenden werden einzelne kritische Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert.

#### ***Zur Ausgangsbasis und Schritt 2***

Bei seiner Berechnung berücksichtigt der pU für die Erstlinientherapie ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC. Die zu betrachtende Patientenpopulation lässt sich aber vielmehr in 2 Patientengruppen unterteilen. Es ist davon auszugehen, dass für die im Betrachtungsjahr neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium (Patientengruppe 1) eine Erstlinienbehandlung infrage kommt. Diese Patientengruppe wird vom pU berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren und für die somit eine Erstlinientherapie im metastasierten Stadium ebenfalls infrage kommt (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen

vernachlässigt. Dieser Aspekt führt somit zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

### ***Zu Schritt 3***

Es ist anzumerken, dass als Obergrenze grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC eine systemische Erstlinientherapie infrage kommt. Das Vorgehen des pU führt daher an dieser Stelle für die Obergrenze zu einer Unterschätzung.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation steigen wird. Für das Jahr 2026 schätzt der pU eine Anzahl von 5658 bis 5897 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

### **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 die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Patientinnen und Patienten mit einem TPS von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression; Fragestellung 1):
  - Pembrolizumab als Monotherapie
- Patientinnen und Patienten mit einem TPS von  $\geq 1$  % und  $< 50$  % (PD-L1-Expression; Fragestellung 2):
  - 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 oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie) oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie) oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten ausschließlich für Atezolizumab und Pembrolizumab an, sodass die entsprechenden Angaben für die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Fragestellung 2 fehlen.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Atezolizumab und Pembrolizumab entsprechen weitgehend den Fachinformationen [32,38,43].

Da in den Fachinformationen [32,38,43] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Atezolizumab geht der pU von einer Gabe alle 3 Wochen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen im Jahr aus. Laut der Fachinformation ist neben dem vom pU verwendeten Therapieschema (1200 mg alle 3 Wochen [32]) auch eine Gabe in höherer Frequenz mit geringerer Dosierung (840 mg alle 2 Wochen) oder eine Gabe mit geringerer Frequenz und höherer Dosierung (1680 mg alle 4 Wochen) [43] möglich.

Für Pembrolizumab ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [38] die Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie neben dem vom pU angegebenen Therapieschema (200 mg alle 3 Wochen; 17,4 Behandlungstage) auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (400 mg alle 6 Wochen; 8,7 Behandlungstage) möglich ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben zum Verbrauch von Atezolizumab und Pembrolizumab sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [32,38,43].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Atezolizumab und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt für Atezolizumab und Pembrolizumab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das ist nachvollziehbar.

Der pU setzt für Atezolizumab und für Pembrolizumab jeweils korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe bei Anwendung an 17,4 Behandlungstagen an.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Atezolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 69 002,31 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Zudem sind die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe bei Anwendung von Atezolizumab an 17,4 Behandlungstagen im Jahr nachvollziehbar.

Für Pembrolizumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 100 941,58 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Unter Berücksichtigung der vom pU verwendeten Dosierungsschemata sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten für Pembrolizumab plausibel. Zudem sind die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe bei Anwendung von Pembrolizumab an 17,4 Behandlungstagen im Jahr nachvollziehbar.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU nimmt keine Quantifizierung zu den Versorgungsanteilen vor. Er beschreibt, dass der Einsatz von Atezolizumab z. B. durch Vor- oder Begleiterkrankungen sowie Präferenzen von Patientinnen und Patienten und behandelnden Ärztinnen und Ärzten für alternative Therapien eingeschränkt sein kann. Zudem macht er u. a. Angaben zu Kontraindikationen und geht davon aus, dass Atezolizumab überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich gegeben wird.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, 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.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: 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 19: 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.

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Atezolizumab	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, davon		Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 unterschätzt, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden.
	Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression; Fragestellung 1) <sup>b</sup>	4462–4650 <sup>c</sup>	
	Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (PD-L1-Expression; Fragestellung 2) <sup>b</sup>	- <sup>c</sup>	
<p>a. Angabe des pU</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. Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression im vorliegenden Anwendungsgebiet über das Vorliegen eines TPS <math>\geq 50\%</math>. Dementsprechend schätzt der pU ausschließlich die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1. Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 macht der pU keine Angaben.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel						
Atezolizumab	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 <sup>b</sup>	67 766,91	0	1235,40	69 002,31	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Zudem sind die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe bei Anwendung von Atezolizumab an 17,4 Behandlungstagen im Jahr nachvollziehbar.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Pembrolizumab	Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 50$ % (PD-L1-Expression; Fragestellung 1) <sup>b</sup>	99 706,18	0	1235,40	100 941,58	Unter Berücksichtigung der vom pU verwendeten Dosierungsschemata sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten plausibel. Zudem sind die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe bei Anwendung von Pembrolizumab an 17,4 Behandlungstagen im Jahr nachvollziehbar.

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Cisplatin + Vinorelbin + Gemcitabin + Docetaxel + Paclitaxel + Pemetrexed Carboplatin + Vinorelbin + Gemcitabin + Docetaxel + Paclitaxel + Pemetrexed + nab-Paclitaxel Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed <sup>c</sup> Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed <sup>c</sup> Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (PD-L1-Expression; Fragestellung 2) <sup>b</sup>	k. A.				–

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel <sup>d</sup>						
Gemcitabin <sup>c</sup>						
Vinorelbin <sup>c</sup>						
<p>a. Angaben des pU</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. nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, 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***

*Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird bzw. 840 mg Tecentriq alle zwei Wochen oder 1.680 mg alle vier Wochen.*

*Tecentriq wird intravenös angewendet. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.*

*Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt..*

##### ***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

*Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Atezolizumab müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. In der Fachinformation sind spezifische Information zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen. Ärzte sollten den verzögerten Beginn der Atezolizumab-Wirkung vor Einleitung der Erstlinienbehandlung als Monotherapie bei Patienten mit NSCLC berücksichtigen. Bei Atezolizumab wurde im Vergleich zu Chemotherapie eine erhöhte Anzahl an Todesfällen innerhalb von 2,5 Monaten nach der Randomisierung, gefolgt von einem Langzeitüberlebensvorteil, beobachtet. Es konnten keine spezifischen Faktoren, die mit frühen Todesfällen in Verbindung stehen, identifiziert werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).*

##### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

*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 müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. 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.*

### ***Inkompatibilitäten***

*Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses 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***

- *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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4A. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen [online]. 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09\\_Modul4A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09_Modul4A_Pembrolizumab.pdf).
5. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4B. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen [online]. 2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3022/2019-03-29\\_Modul4B\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3022/2019-03-29_Modul4B_Pembrolizumab.pdf).
6. 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]. 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) [online]. 2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-447\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf).

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-06 [online]. 2017 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/278/#nutzenbewertung>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Addendum zum Auftrag A17-06; Auftrag A17-28 [online]. 2017 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/278/#nutzenbewertung>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-30 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#nutzenbewertung>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Addendum zum Auftrag A19-30; Auftrag A19-61 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#nutzenbewertung>.
12. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Study GO29431, (IMpower 110): A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination With Either Pemetrexed or Gemcitabine for PD-L1-Selected, Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [unveröffentlicht]. 2019.
13. Hoffmann-La Roche. Clinicaltrials.gov: NCT02409342. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110] [online]. 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409342>.
14. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. 2015. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003083-21/DE>.
15. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 2020; 383(14): 1328-1339. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>.

16. European Medicines Agency. Tecentriq; CHMP extension of indication variation assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf).
17. Merck Sharp & Dohme Corp. CLINICAL STUDY REPORT (KEYNOTE-024). A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in First-Line Subjects with PD-L1 Strong Metastatic NonSmall Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. 2016. URL: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/>.
18. Merck Sharp & Dohme Corp. Clinicaltrials.gov: NCT02142738. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024) [online]. 2019. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738?term=NCT02142738&draw=2&rank=1>.
19. Merck Sharp & Dohme Corp. EU-CTR: 2014-000323-25. A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2014. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000323-25/DE>.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823-1833. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019; 37(7): 537-546. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
22. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$ . *Ann Oncol* 2020; 31: S1181-S1182. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2284> M4 - Citavi.
23. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(12): 1600-1609. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30690-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3) M4 - Citavi.
24. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq 50$ . *J Clin Oncol* 2021; 39(21): 2339-2349. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.00174>.

25. Merck Sharp & Dohme Corp. Clinicaltrials.gov: NCT02220894. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042) [online]. 2020. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894?term=NCT02220894&draw=2&rank=1>.
26. Merck Sharp & Dohme Corp. EU-CTR: 2014-001473-14. A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) [online]. 2014. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001473-14/SE>.
27. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10183): 1819-1830. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
28. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. Ann Oncol 2019; 30: i38. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz063> M4 - Citavi.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-31 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#nutzenbewertung>.
30. Merck Sharp & Dohme Corp. Clinicaltrials.gov: NCT03850444. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)-China Extension Study [online]. 2021. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850444?term=NCT03850444&draw=2&rank=1>.
31. Wu YL, Zhang L, Fan Y et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. Int J Cancer 2021; 148(9): 2313-2320. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.33399>.
32. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg. 2021.
33. ribosepharm. Gemcitabin Hikma 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. ribosepharm. Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. 2018 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

35. Lilly. ALIMTA [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. medac. Carbomedac 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2021 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-653/AM-RL-VI-Off-label-2021-04-10.pdf>.
38. MSD. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 14.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. ribosepharm. Paclitaxel Ribosepharm [online]. 2019 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Koomen BM, Badrising SK, Van den Heuvel MM et al. Comparability of PD-L1 immunohistochemistry assays for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Histopathology* 2020; 76(6): 793-802. <https://dx.doi.org/10.1111/his.14040>.
41. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S-3 Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2018. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_1\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf).
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
43. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg. 2021.
44. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017.
45. 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]. 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf).
46. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile).

47. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen [online]. 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1802/2017-02-09\\_Modul3A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1802/2017-02-09_Modul3A_Pembrolizumab.pdf).
48. 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]. 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_nAWG\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf).
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A15-59 [online]. 2016 [Zugriff: 07.01.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf).
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-59 [online]. 2016 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-59\\_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-59_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
51. Bundesministerium für Gesundheit. Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung: GKV-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf).
52. Destatis. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2018. Hauptvarianten 1-9 [online]. 2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Atezolizumab*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
(atezolizumab OR MPDL-3280a OR MPDL3280a OR RG-7446 OR RG7446) AND (lung cancer OR NSCLC)

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(atezolizumab* OR MPDL-3280a OR MPDL3280a OR (MPDL 3280a) OR RG-7446 OR RG7446 OR (RG 7446)) AND (lung* OR NSCLC)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
atezolizumab AND lung OR MPDL-3280a AND lung OR MPDL3280a AND lung OR MPDL 3280a AND lung OR RG-7446 AND lung OR RG7446 AND lung OR RG 7446 AND lung OR atezolizumab AND NSCLC OR MPDL-3280a AND NSCLC OR MPDL3280a AND NSCLC OR MPDL 3280a AND NSCLC OR RG-7446 AND NSCLC OR RG7446 AND NSCLC OR RG 7446 AND NSCLC

#### *Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
( pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 ) AND ( lung cancer OR NSCLC ) AND ( carboplatin OR cisplatin)

## **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475)) AND (lung* OR NSCLC)

## **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
pembrolizumab AND lung OR MK-3475 AND lung OR MK3475 AND lung OR MK 3475 AND lung OR pembrolizumab AND NSCLC OR MK-3475 AND NSCLC OR MK3475 AND NSCLC OR MK 3475 AND NSCLC

**Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042**

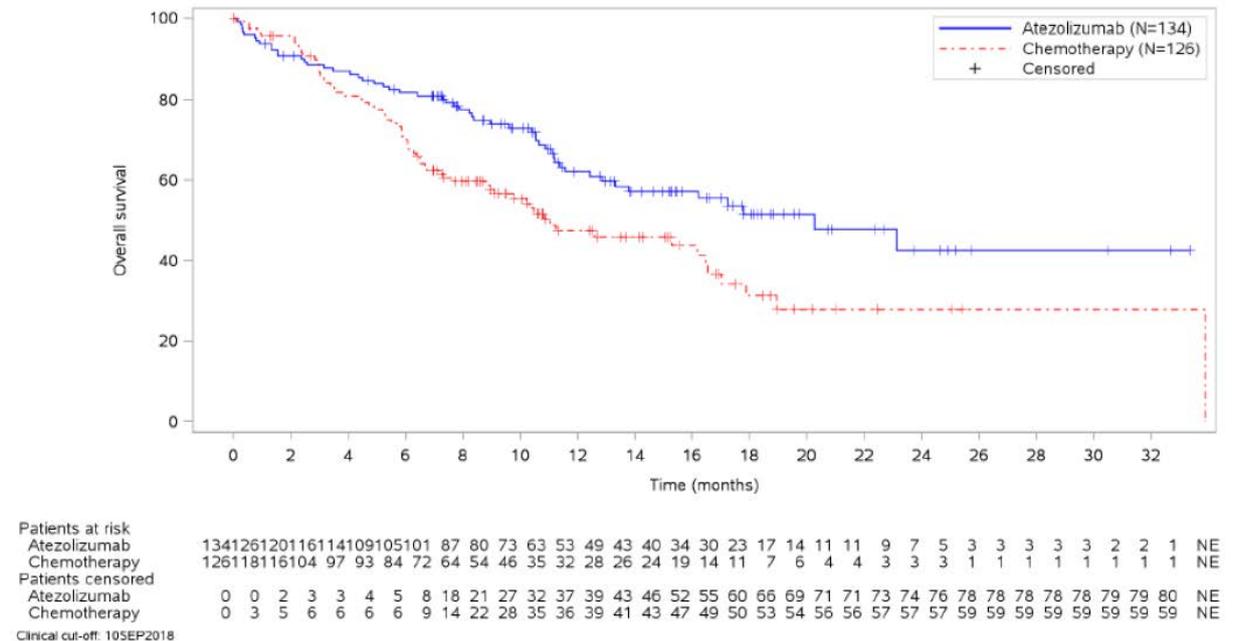


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie IMpower110, relevante Teilpopulation)

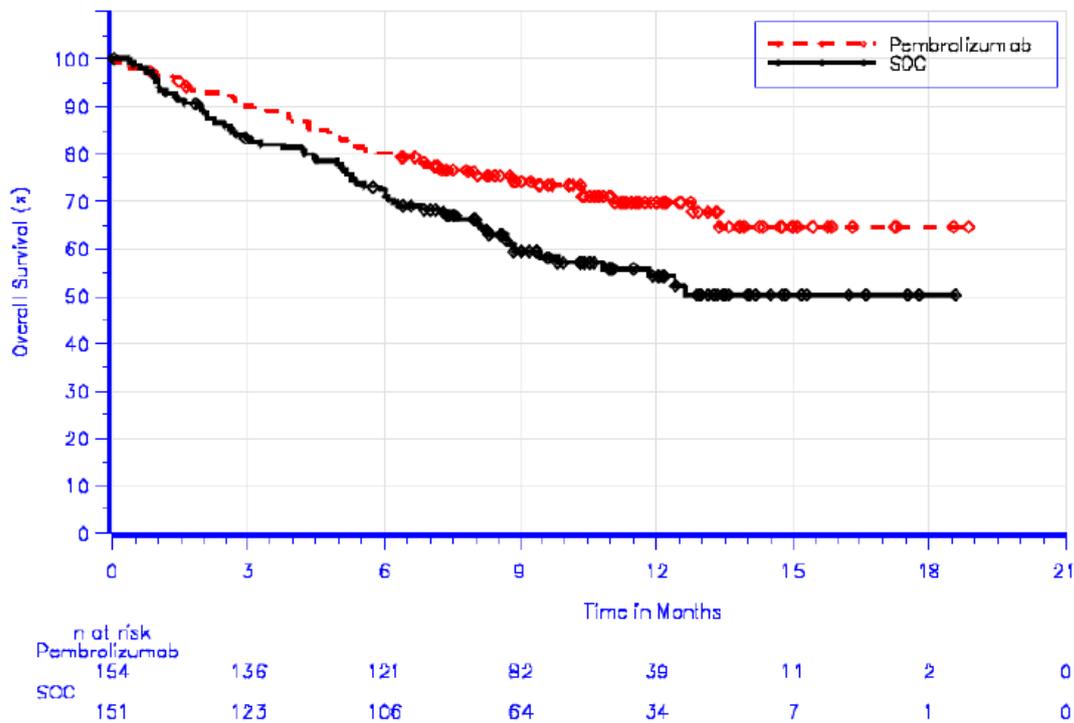


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 024)

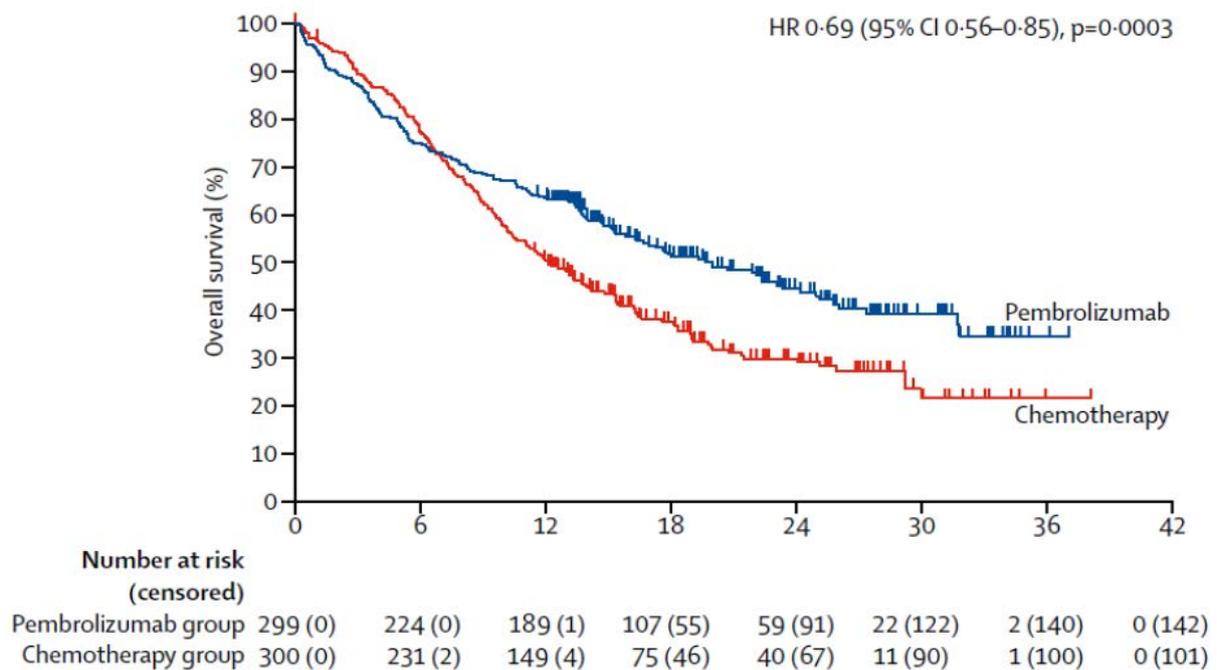


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 042, relevante Teilpopulation)

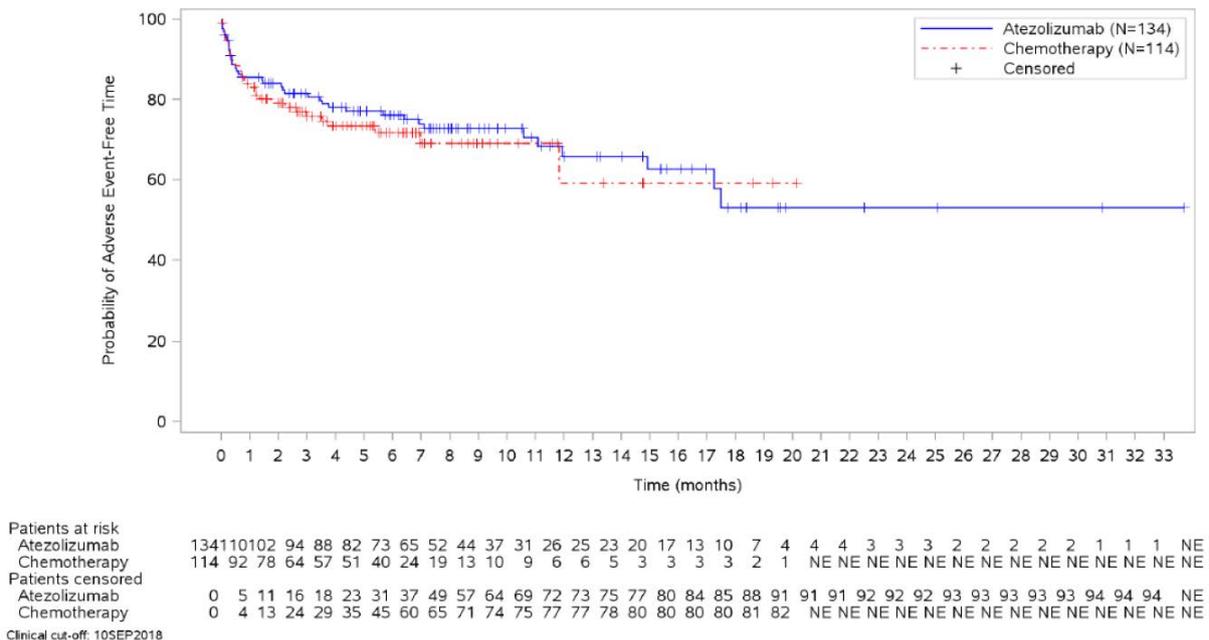


Abbildung 6: Kaplan-Meier -Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie IMpower110, relevante Teilpopulation)

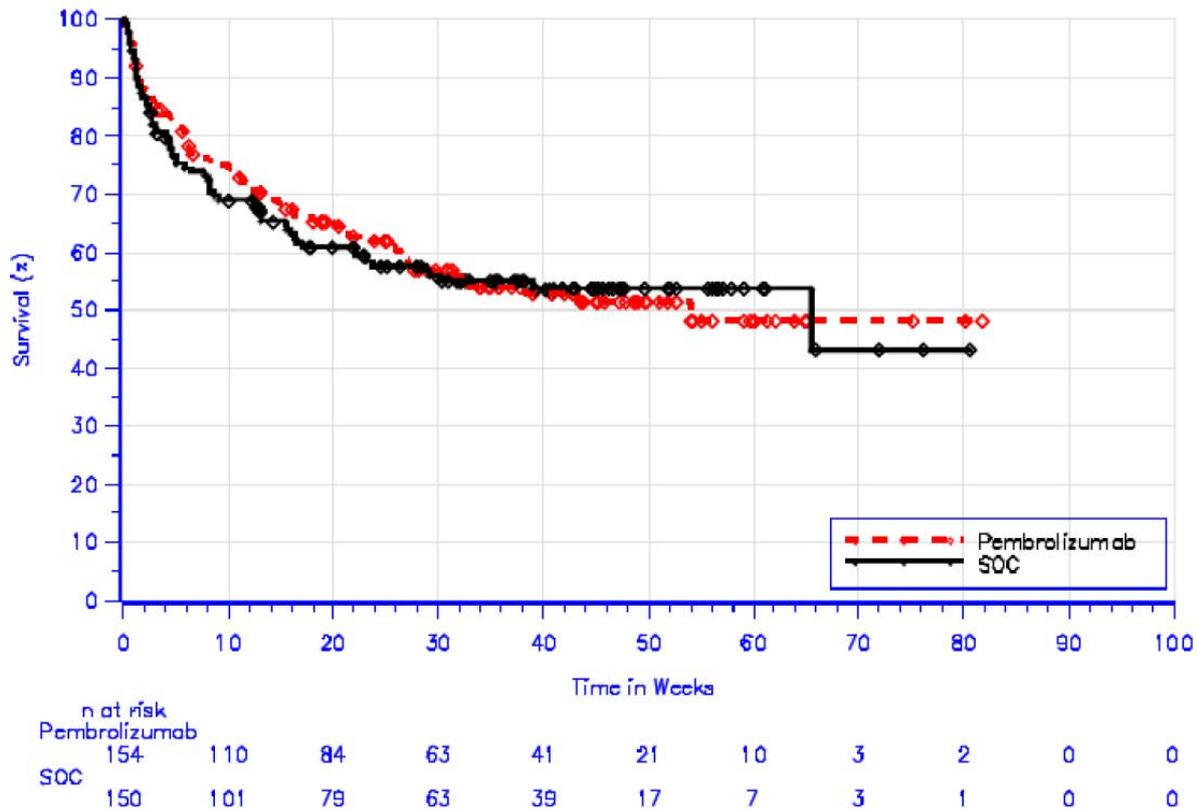
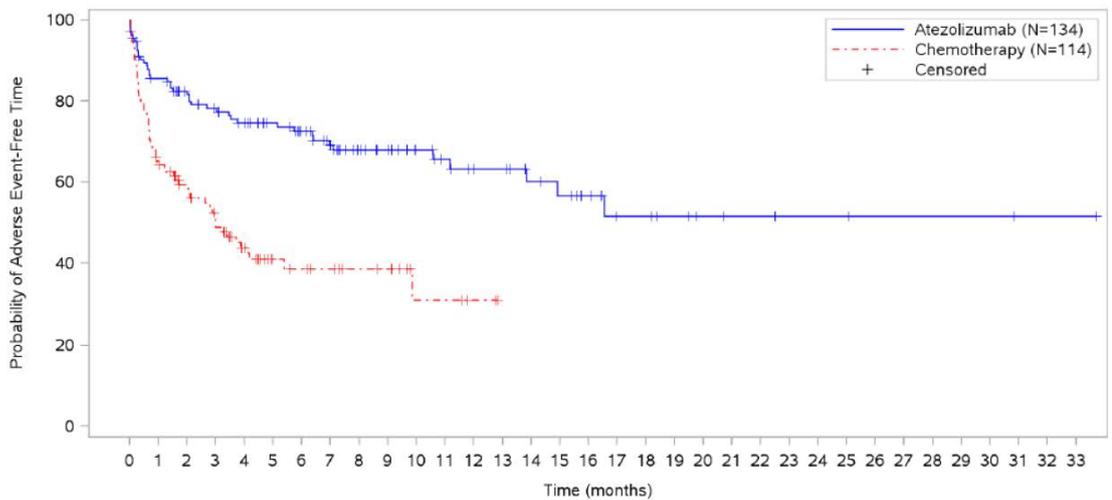


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE 024)



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33		
Atezolizumab	(N=134)	134	110	98	89	80	74	66	57	45	40	32	27	24	23	19	17	14	9	9	7	5	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	NE	
Chemotherapy	(N=114)	114	71	52	41	32	17	15	13	10	9	4	4	2	NE																						
Patients censored																																					
Atezolizumab		0	5	13	17	22	28	34	40	51	56	64	68	70	71	74	75	78	82	82	84	86	87	87	88	88	88	89	89	89	89	89	90	90	90	NE	
Chemotherapy		0	3	17	19	24	37	38	40	43	44	48	48	50	NE																						

Clinical cut-off: 10SEP2018

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie IMpower110, relevante Teilpopulation)

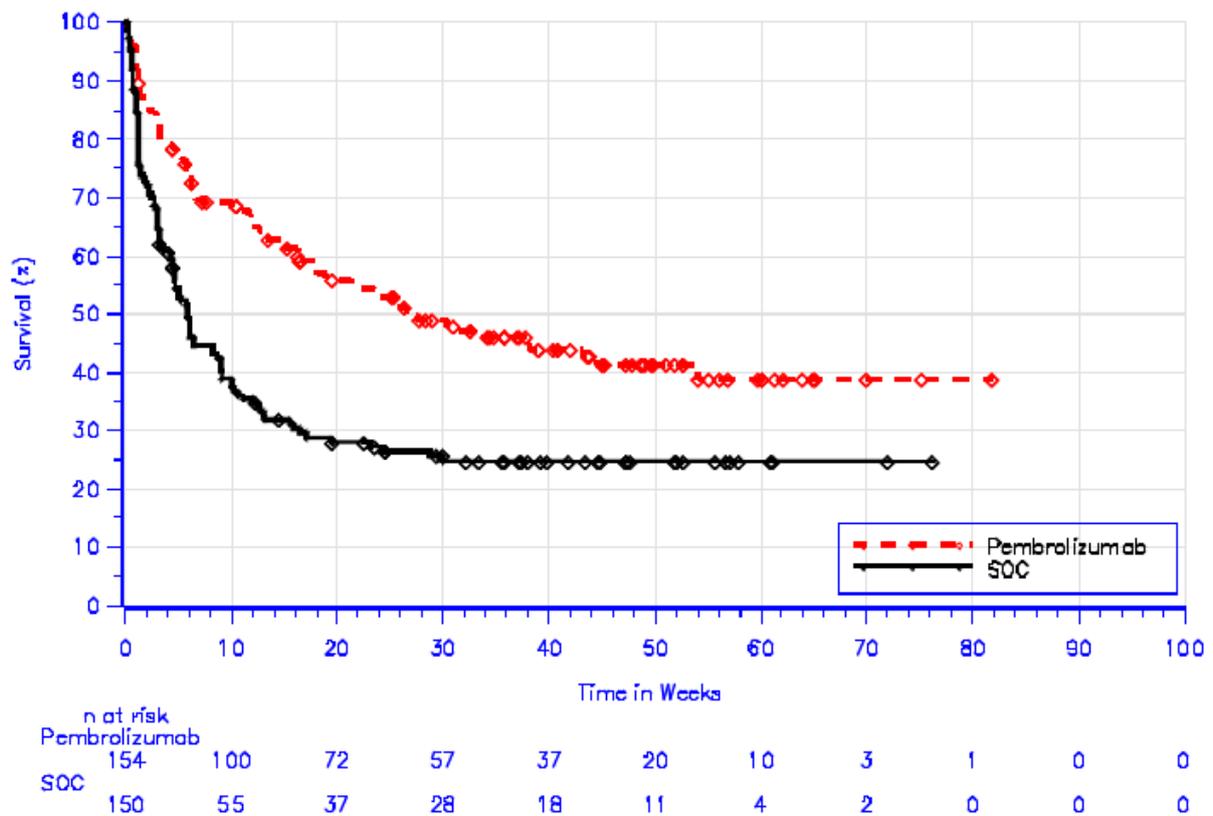


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie KEYNOTE 024)

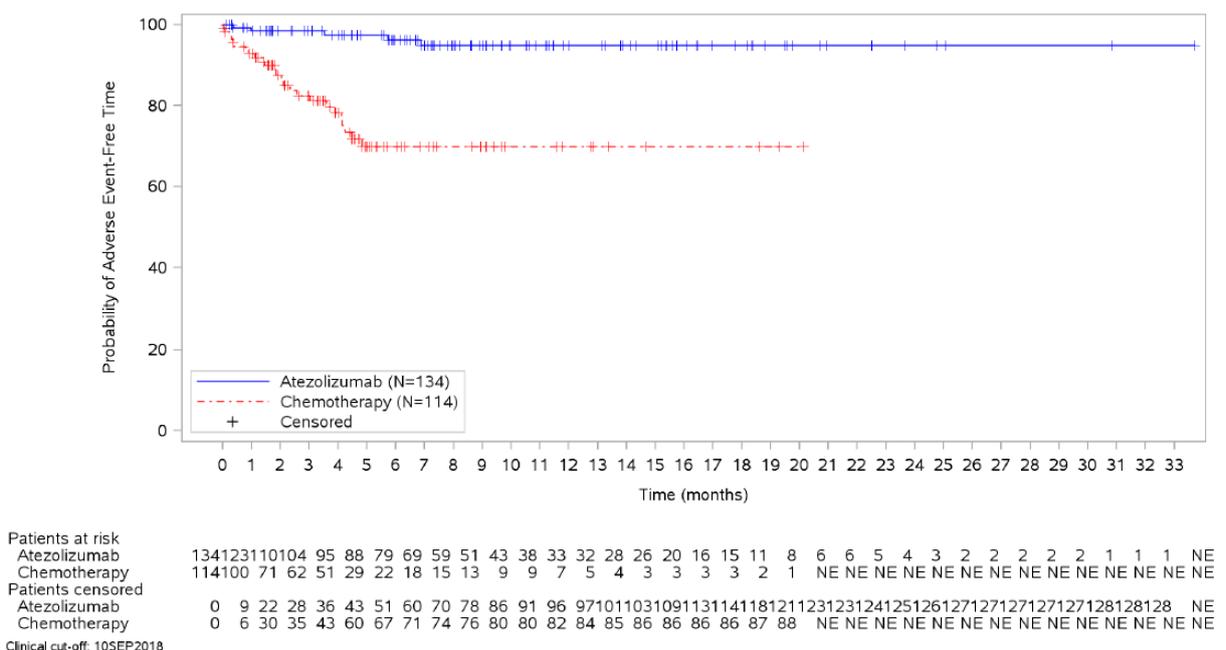


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie IMpower110, relevante Teilpopulation)

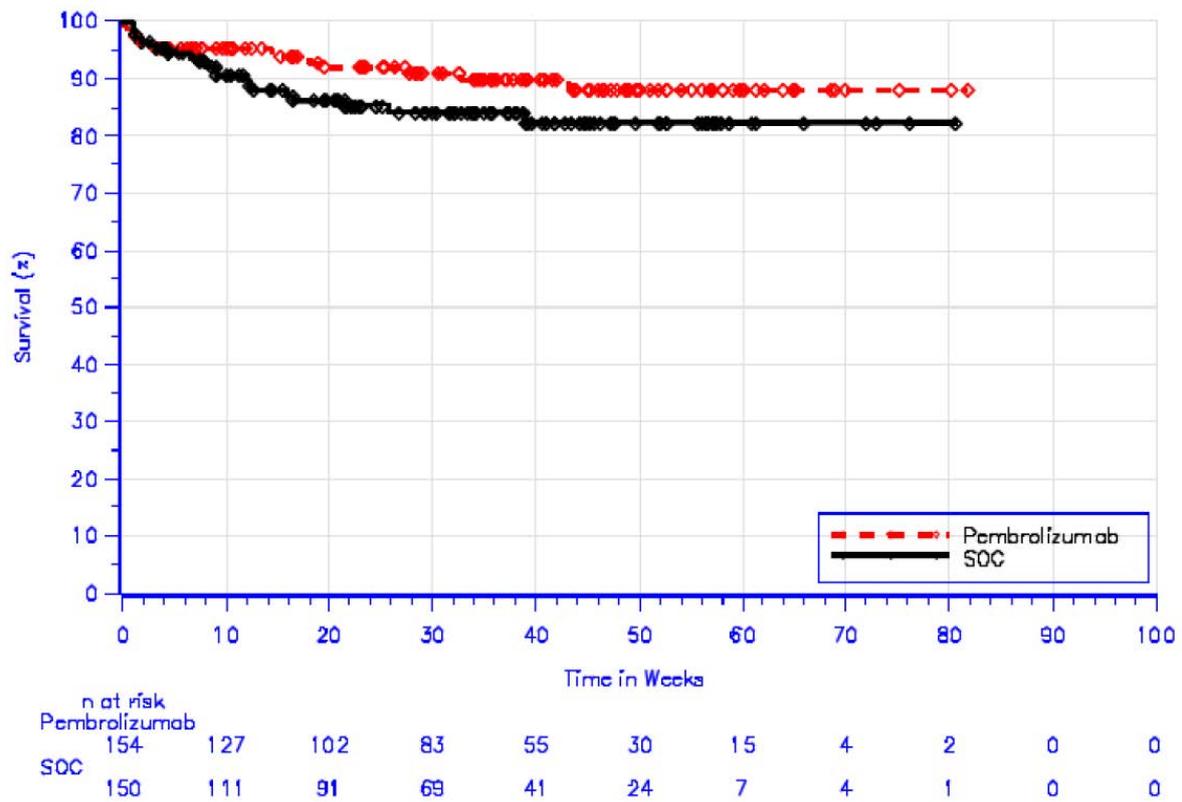


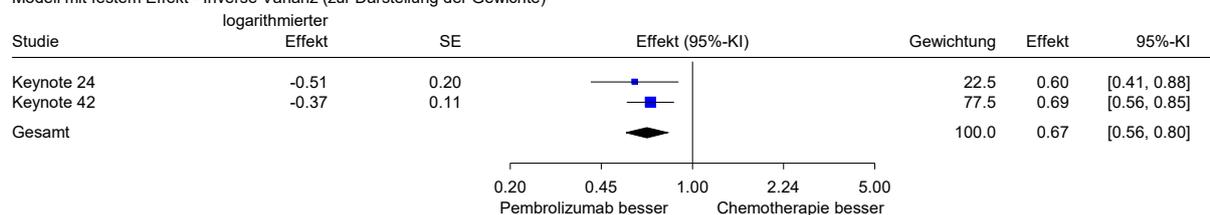
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE 024)

## Anhang C Selbst berechnete Metaanalyse

Pembrolizumab vs. Platinbasierte Chemotherapie

Gesamtmortalität

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=0.39$ ,  $df=1$ ,  $p=0.534$ ,  $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z-Score=-4.29,  $p<0.001$

Abbildung 12: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 024 [Datenschnitt: 09.05.2016] und KEYNOTE 042 [Datenschnitt: 26.02.2018])

## **Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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 Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

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.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?