



IQWiG-Berichte – Nr. 1472

**Atezolizumab
(NSCLC, adjuvant) –**

**Addendum zum Auftrag A22-67
(Dossierbewertung)**

Addendum

Auftrag: A22-124
Version: 1.0
Stand: 08.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Addendum zum Auftrag A22-67

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.11.2022

Interne Auftragsnummer

A22-124

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Katharina Hirsch
- Philip Kranz
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Atezolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02486718

Keywords

Atezolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02486718

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Daten zu Folgetherapien.....	2
2.2 Daten zum zeitlichen Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie	2
2.3 Daten zum EGFR- und ALK-Mutationsstatus	3
2.4 Daten zu unerwünschten Ereignissen nach Schwellenwerten	3
2.5 Fazit.....	3
2.6 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	5
Anhang A Antineoplastische Folgetherapien (Bestrahlung, Operation).....	6
Anhang B Bewertung der Studie IMpower 010.....	7
Anhang C Kaplan-Meier-Kurven	14
Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (Bestrahlung, Operation) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (Studie IMpower010).....	6
Tabelle 3: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	7
Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	8
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	10
Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	11
Tabelle 7: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC	16
Tabelle 8: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC	17
Tabelle 9: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	17
Tabelle 10: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie IMpower010 (Datenschnitt April 2022)	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of special Interest (spezifisches UE von besonderem Interesse)
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.11.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-67 (Atezolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten [2,3] zu Folgetherapien, zum zeitlichen Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie, zum epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)- und anaplastischen Lymphomkinase(ALK)-Mutationsstatus und zu unerwünschten Ereignissen nach Schwellenwerten jeweils unter Berücksichtigung der entsprechenden Angaben im Dossier [4]. Darüber hinaus soll im Rahmen der ergänzenden Bewertung geprüft werden, inwieweit die im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen den entsprechenden Kritikpunkten in der Nutzenbewertung des IQWiG begegnen. Davon unabhängig soll für den Endpunkte Gesamtüberleben und die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen eine methodische Prüfung der Angaben im Dossier unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen vorgenommen und die Ergebnisse dargestellt werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die vom pU im Dossier vorgelegte Studie IMpower010 wurde nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis der vorgelegten Auswertungen keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich war. Zusätzlich bestanden weitere Kritikpunkte, die die vorgelegte Patientenpopulation betreffen (zur detaillierten Begründung siehe Dossierbewertung A22-67 [1]). Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen beheben die maßgeblichen Kritikpunkte nicht, sodass die Auswertungen zur Studie IMpower010 auch weiterhin nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Dies wird im Folgenden begründet. Auftragsgemäß werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sowie zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen der Studie IMpower010 in Anhang B methodisch geprüft und dargestellt.

2.1 Daten zu Folgetherapien

Mit seiner Stellungnahme reicht der pU Angaben zu durchgeführten Operationen und Strahlentherapien bei den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach (siehe Tabelle 2). Er führt dazu aus, dass insbesondere bei lokoregionären Rezidiven eine alleinige Operation oder Bestrahlung eine adäquate Folgetherapie darstellen kann. Aus den Angaben ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm Operationen und Strahlentherapien zu einem Großteil zur Behandlung von Fernmetastasen (entsprechend befanden sich die Patientinnen und Patienten im Stadium IV, regelhaft palliative Therapiesituation) und nicht von lokoregionären Rezidiven durchgeführt wurden. Zwar ist es möglich, dass (wie ebenfalls vom pU beschrieben) auch bei Patientinnen und Patienten mit einzelnen Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder Strahlentherapie angezeigt ist, jedoch ist im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung davon auszugehen, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Indikation für eine systemische Folgetherapie – mit leitlinienkonformem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie – besteht. Es ist daher weiterhin zu kritisieren, dass im Vergleichsarm mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie und mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten keine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor erhielten und sich dies auch zum 2. Datenschnitt nicht maßgeblich ändert [1]. Die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben sind somit auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht interpretierbar.

2.2 Daten zum zeitlichen Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie

In der Dossierbewertung wurde angemerkt, dass abweichend von der Leitlinienempfehlung bei ca. 35 % der Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation der Studie IMpower010 mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie lagen. Der pU hat im Rahmen seiner Stellungnahme Subgruppenauswertungen für die Patientinnen und Patienten mit ≤ 60 bzw. > 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben (1. und 2. Datenschnitt) und krankheitsfreies Überleben (DFS) (1. Datenschnitt) vorgelegt. Subgruppenanalysen für die

Endpunkte zu Nebenwirkungen fehlen. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS zeigt sich jeweils keine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen die adjuvante Chemotherapie ≤ 60 Tage leitliniengerecht nach Tumorresektion begonnen wurde zeigen sich ausgeprägtere Effekte im Vergleich mit der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie lagen. Des Weiteren hat der pU Auswertungen aus dem Clinical Research platform Into molecular testing(CRISP)-Register vorgelegt, aus denen hervorgeht, dass auch im deutschen Versorgungskontext der zeitliche Abstand zwischen Operation und Chemotherapie von 60 Tagen teilweise überschritten wird. Dies ist allerdings mit 14 % deutlich seltener der Fall als in der Studie IMpower010 mit ca. 35 %. Insgesamt ist der in der Dossierbewertung angemerkte Kritikpunkt durch die Stellungnahmen des pU jedoch hinreichend adressiert.

2.3 Daten zum EGFR- und ALK-Mutationsstatus

In der Dossierbewertung wurde angemerkt, dass bei ca. 45 % der Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation der EGFR- und ALK-Mutationsstatus unbekannt ist. Im Rahmen der Stellungnahme reicht der pU Angaben zum EGFR- und ALK-Mutationsstatus nach. Hierbei stellt der pU klar, dass ca. 90 % der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus eine plattenepitheliale Tumorphistologie aufwiesen. EGFR- und ALK-Mutationen sind bei plattenepithelialen Tumoren sehr selten [5], sodass bei fast allen dieser Patientinnen und Patienten auch ohne explizite Testung ein negativer Mutationsstatus angenommen werden kann. Insgesamt wird daher nicht davon ausgegangen, dass in der vom pU vorgelegten Teilpopulation ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGFR- oder ALK-Mutation in die Studie eingeschlossen wurde. Dieser Kritikpunkt wurde vom pU somit hinreichend adressiert.

2.4 Daten zu unerwünschten Ereignissen nach Schwellenwerten

In Modul 4 A des Dossiers hat der pU die unerwünschten Ereignisse (UEs) auf Ebene der Systemorganklassen (SOCs) und Preferred Terms (PTs) nicht gemäß der Schwellenwerte der Dossiervorlage aufbereitet. Diese reicht er mit der Stellungnahme nach. Die nachgereichten Auswertungen unter Verwendung der Schwellenwerte der Dossiervorlage sind adäquat und werden auftragsgemäß in Anhang D dargestellt.

2.5 Fazit

Die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Daten können die wesentlichen Unsicherheiten bei den verabreichten systemischen Folgetherapien nicht ausräumen, sodass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben weiterhin nicht interpretierbar sind. Daten zum DFS bzw. Rezidiven zum 2. Datenschnitt hat der pU nicht nachgereicht, weitere Nutzenendpunkte z. B. zur Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben. Somit liegen auch nach dem Stellungnahmeverfahren

keine verwertbaren Ergebnisse zu Nutzenendpunkten vor und eine Nutzen-Schaden-Abwägung ist auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht möglich.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Atezolizumab aus der Dossierbewertung A22-67 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Atezolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-67 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung	beobachtendes Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zum Zeitpunkt der Anwendung der zu bewertenden Therapie sind die Patientinnen und Patienten als krankheitsfrei zu betrachten. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es nach einer adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie (und im Einzelfall, aber nicht regulär, einer nachfolgenden Strahlentherapie) keine Zulassungen oder Empfehlung für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Beobachtendes Abwarten stellt deshalb für den G-BA die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-67_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1435: Atezolizumab (NSCLC, adjuvant). 2022: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Ergänzende Analysen im Zuge der Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2022.
4. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 27.10.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/#dossier>.
5. Clinical Lung Cancer Genome P, Network Genomic M. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013; 5(209): 209ra153. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3006802>.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Antineoplastische Folgetherapien (Bestrahlung, Operation)

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (Bestrahlung, Operation) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (Studie IMpower010)

Studie	Atezolizumab	BSC
Art der Folgetherapie		
Lokalisation	N = 106 ^a	N = 103 ^a
IMpower010 (Datenschnitt 21.01.2021)		
Patientinnen und Patienten mit Rezidiv	21	43
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Bestrahlung, n (%) ^b	10 (47,6)	21 (48,8)
Gehirn	1 (4,8)	10 (23,3)
Lymphknoten	4 (19,0)	5 (11,6)
Lunge	4 (19,0)	3 (7,0)
Knochen	1 (4,8)	4 (9,3)
andere	0 (0)	1 (2,3)
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Operation, n (%) ^b	3 (14,3)	7 (16,3)
Gehirn	0 (0 ^c)	6 (14,0 ^c)
Brustwand	1 (4,8 ^c)	0 (0 ^c)
Lunge	2 (9,5 ^c)	2 (4,7 ^c)
IMpower010 (Datenschnitt 18.04.2022)		
Patientinnen und Patienten mit Rezidiv	k. A. ^d	k. A. ^d
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Bestrahlung, n (%) ^b	12 (k. A.)	24 (k. A.)
Gehirn	1 (k. A.)	12 (k. A.)
Lymphknoten	6 (k. A.)	5 (k. A.)
Lunge	4 (k. A.)	4 (k. A.)
Knochen	2 (k. A.)	4 (k. A.)
andere	0 (0 ^c)	1 (k. A.)
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Operation, n (%) ^b	5 (k. A.)	10 (k. A.)
Gehirn	0 (0 ^c)	6 (k. A.)
Brustwand	1 (k. A.)	0 (0 ^c)
Lunge	3 (k. A.)	3 (k. A.)
Lymphknoten	0 (0 ^c)	1 (k. A.)
andere	1 (k. A.)	1 (k. A.)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b. bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv c. eigene Berechnung d. Der pU legt für den 2. Datenschnitt (18.04.2022) keine Daten zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv vor.</p> <p>BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Anhang B Bewertung der Studie IMpower 010

Im Folgenden wird auftragsgemäß die Studie IMpower010 bewertet. Angaben zum Studiendesign, zu den verabreichten Interventionen, zu vorliegenden Datenschnitten, zu Patientencharakteristika sowie zu systemischen Folgetherapien finden sich in der Dossierbewertung A22-67. Alle Angaben beziehen sich auf den 2. Datenschnitt vom April 2022.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

In Tabelle 3 ist die geplante Dauer der Nachbeobachtung in der Studie IMpower010 dargestellt.

Tabelle 3: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
IMpower010	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Loss to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität krankheitsfreies Überleben, Rezidivrate ^a	bis zum Auftreten eines Rezidivs, Tod, Loss to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben
Nebenwirkungen SUEs und AESIs	bis 90 Tage ^b nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
weitere UEs	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
a. umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionales Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv b. vor Studienprotokoll Version 4 [05.10.2015] 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie AESI: adverse events of special interest; BSC: Best supportive Care; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Daten über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben fehlen.

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.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 4 zeigt die mediane / mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane / mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Atezolizumab N = 106	BSC N = 103
IMpower010		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	49,5 [43,2 – 55,0]	46,1 [29,8 – 53,7]
Mittelwert (SD)	47,3 (13,2)	41,8 (17,0)
Morbidität (krankheitsfreies Überleben, Rezidivrate)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
UEs und schwere UEs ^{b, c}		
Median [Q1; Q3]	11,33 [11,1 – 11,7]	12,0 [10,9 – 12,3]
Mittelwert (SD)	9,9 (3,6)	10,8 (3,3)
SUEs und AESIs ^{b, d}		
Median [Q1; Q3]	13,3 [13,0 – 13,6]	14,0 [12,9 – 14,2]
Mittelwert (SD)	11,8 (3,7)	12,5 (3,6)
<p>a. berechnet als Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes, Todes, Loss to Follow-up, Rückzugs der Einwilligungserklärung oder des Studienabbruchs</p> <p>b. Angaben basierend auf der Sicherheitspopulation: N = 104 (Intervention) vs. N = 101 (Kontrolle)</p> <p>c. berechnet als Zeit seit Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes, Todes, Loss to Follow-up, Rückzugs der Einwilligungserklärung, Studienabbruchs, bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie</p> <p>d. berechnet als Zeit seit Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes, Todes, Loss to Follow-up, Rückzugs der Einwilligungserklärung, Studienabbruchs, bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie</p> <p>AESI: adverse events of special interest; BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Zur Behandlungsdauer liegen keinen Angaben vor. Die mediane Beobachtungsdauer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben im Interventionsarm geringfügig länger als im Vergleichsarm. Die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch im Vergleich zum Gesamtüberleben deutlich verkürzt.

Endpunkte

Auftragsgemäß werden die folgenden Endpunkte bewertet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - ggf. weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Rezidive (abgebildet über das DFS und die Rezidivrate), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung Dossierbewertung A22-67). Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie IMpower010 wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist aufgrund der unzureichenden Folgetherapien eine Interpretation nicht möglich (siehe dazu auch Abschnitt 2.1 und Dossierbewertung A22-67). Für die Endpunkte zu SUEs, schweren UEs sowie spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer (bzw. den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie) geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials ist für den Endpunkt Abbruch wegen UEs dabei die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen

UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Ergebnisse

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse der Studie IMpower010 zusammen. Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang C, Tabellen zu häufigen UEs in Anhang D dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab vs. BSC
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
IMpower010(Datenschnitt 18.04.2022)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	106	n. e. 15 (14,2)	103	n. e. 30 (29,1)	0,45 [0,24; 0,85]; 0,012
Morbidität					
Rezidive	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Endpunkt in dieser Kategorie erhoben					
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium					
b. Log-Rank-Test, zweiseitig					
c. zur Begründung siehe Dossierbewertung A22-67 [1]					
BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab vs. BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
IMpower010 (Datenschnitt 18.04.2022)					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	104	99 (95,2)	101	71 (70,3)	–
SUEs	104	16 (15,4)	101	4 (4,0)	3,88 [1,34; 11,22]; 0,006
schwere UEs ^b	104	21 (20,2)	101	11 (10,9)	1,85 [0,94; 3,65]; 0,070
Abbruch wegen UEs	104	20 (19,2)	101	0 (0)	39,83 [2,44; 649,84]; < 0,001
Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)			keine verwertbaren Daten ^c		
Fieber (PT, UEs)	104	11 (10,6)	101	0 (0)	22,34 [1,33; 374,20]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	104	36 (34,6)	101	6 (5,9)	5,83 [2,57; 13,23]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	104	7 (6,7)	101	0 (0)	–; 0,008 ^d
<p>a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach [6]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c. zur Begründung siehe Dossierbewertung A22-67 [1]</p> <p>d. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Atezolizumab gegenüber Best supportive Care (BSC).

Morbidität*Rezidive*

Für den Endpunkt Rezidive liegen keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Nebenwirkungen*SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber BSC.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber BSC.

*Spezifische UEs**Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs*

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.

*Weitere spezifische UEs (Fieber [PT, UEs], Erkrankungen der Haut und des**Unterhautgewebes [SOC, UEs], Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SOC, SUEs])*

Für die Endpunkte Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs]) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber BSC.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Tumorstadium (IIA vs. IIB vs. IIIA)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Es zeigen sich keine relevanten Effektmodifikationen.

Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 7: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 104	BSC N = 101
IMpower010 (Datenschnitt 18.04.2022)		
Gesamtrate UEs	99 (95,2)	71 (70,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (11,5)	7 (6,9)
Endokrine Erkrankungen	17 (16,3)	2 (2,0)
Hypothyreose	11 (10,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (22,1)	12 (11,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (24,0)	12 (11,9)
Pyrexia	11 (10,6)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (43,3)	35 (34,7)
Nasopharyngitis	8 (7,7)	13 (12,9)
Untersuchungen	34 (32,7)	9 (8,9)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	20 (19,2)	12 (11,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31 (29,8)	17 (16,8)
Arthralgie	13 (12,5)	5 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (25,0)	23 (22,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (29,8)	20 (19,8)
Husten	15 (14,4)	10 (9,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	36 (34,6)	6 (5,9)
Pruritus	12 (11,5)	2 (2,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgelieferten Daten aus der Stellungnahme übernommen		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 8: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 104	BSC N = 101
IMpower010 (Datenschnitt 18.04.2022)		
Gesamtrate SUEs	16 (15,4)	4 (4,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (6,7)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgelieferten Daten aus der Stellungnahme übernommen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 9: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 104	BSC N = 101
IMpower010 (Datenschnitt 18.04.2022)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^b	21 (20,2)	11 (10,9)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 10: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 104	BSC N = 101
IMpower010 (Datenschnitt 18.04.2022)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	20 (19,2)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1,0)	0 (0)
Sarcoidosis of lymph node ^b	1 (1,0)	0 (0)
Cardiac disorders	2 (1,9)	0 (0)
Atrial fibrillation	1 (1,0)	0 (0)
Cardiac failure	1 (1,0)	0 (0)
Endocrine disorders	2 (1,9)	0 (0)
Hypothyroidism	2 (1,9)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (1,0)	0 (0)
Colitis	1 (1,0)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	3 (2,9)	0 (0)
Drug-induced liver injury	1 (1,0)	0 (0)
Hepatic function abnormal	2 (1,9)	0 (0)
Immune system disorders	1 (1,0)	0 (0)
Hypersensitivity	1 (1,0)	0 (0)
Infections and infestations	2 (1,9)	0 (0)
Encephalitis	1 (1,0)	0 (0)
Meningitis	1 (1,0)	0 (0)
Investigations	2 (1,9)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (1,0)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1,0)	0 (0)
Blood creatinine increased	1 (1,0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1,0)	0 (0)
Renal neoplasm	1 (1,0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (4,8)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (1,0)	0 (0)
Lung disorder	1 (1,0)	0 (0)
Pneumonitis	3 (2,9)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
b. Dieses vom pU als PT definierte Ereignis existiert in MedDRA nicht.		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		