

## I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.07.2022 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv. Die Patientinnen und Patienten sollen eine Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen aufweisen und kein epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-mutiertes oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positives NSCLC haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung	beobachtendes Abwarten <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

## **Ergebnisse**

Übereinstimmend mit dem pU wurde die RCT IMpower010 identifiziert und als potenziell relevant eingestuft. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da insgesamt keine verwertbaren Daten für eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorliegen. Im Folgenden wird die Studie IMpower010 sowie die vorgelegten Auswertungen beschrieben und die Nichteignung begründet.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie IMpower010***

Bei der Studie IMpower010 handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Atezolizumab mit Best supportive Care (BSC). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB – IIIA (Klassifikation nach der 7. Auflage der Union Internationale Contre le Cancer [UICC] / des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) nach vollständiger Tumorresektion unabhängig von der PD-L1-Expression sowie vom EGFR- und ALK-Mutationsstatus eingeschlossen. Gemäß Studienprotokoll musste die Tumorresektion  $\geq 28$  Tage und  $\leq 84$  Tage vor Einschluss in die Rekrutierungsphase der Studie (siehe nachfolgenden Absatz) erfolgt sein. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet sein.

Die Studie IMpower010 gliedert sich in eine Rekrutierungsphase sowie eine anschließende Randomisierungsphase. In der Rekrutierungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie nach prüfärztlicher Wahl (Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed) für bis zu 4 Zyklen. Insgesamt wurden 1280 Patientinnen und Patienten in die Rekrutierungsphase der Studie eingeschlossen. In die Randomisierungsphase der Studie wurden insgesamt 1005 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Atezolizumab (N = 507) oder BSC (N = 498) zugeteilt.

Die Behandlung mit Atezolizumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Atezolizumab war in der Studie IMpower010 nicht vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie IMpower010 ist das krankheitsfreie Überleben (DFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

### ***Datenschnitte***

Für die Studie IMpower010 liegen aktuell 2 Datenschnitte vor:

- Januar 2021 (präspezifizierte Interimsanalyse zum DFS nach ca. 190 Ereignissen bei Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1$  %)
- April 2022 (präspezifizierte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach ca. 254 Ereignissen in der gesamten Studienpopulation)

Der pU zieht für alle Endpunkte – mit Ausnahme des DFS – den 2. Datenschnitt zur Nutzenbewertung heran.

#### *Vom pU vorgelegte Teilpopulation*

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50$  % der Tumorzellen (bestimmt mittels des SP263-Assays) sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen bzw. aufgrund der fehlenden Bestimmung einen unbekanntem Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Diese Teilpopulation umfasst 106 Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm und 103 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA ein hohes Rezidivrisiko vorliegt. Kritikpunkte zur vom pU vorgelegten Patientenpopulation finden sich weiter unten.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie IMpower010 wurde BSC als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie grundsätzlich für einen solchen Vergleich geeignet. Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen entsprechen zwar nicht vollständig den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinien, das Untersuchungsregime in der Studie IMpower010 wird jedoch grundsätzlich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

#### ***Vorgelegte Ergebnisse zu Endpunkten zur Mortalität und Morbidität nicht zur Nutzenbewertung geeignet***

Der pU zieht in Modul 4 A Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (DFS) und Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse [UEs]) zur Nutzenbewertung heran. Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind jedoch in der vorliegenden Datensituation nicht interpretierbar und die Auswertungen zum DFS sind unvollständig. Dies wird im Folgenden begründet.

#### *Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund inadäquater Folgetherapien nicht interpretierbar*

Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist – besonders in der adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Die im Vergleichsarm der Studie IMpower010 verabreichten systemischen Folgetherapien bilden den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs jedoch nur unzureichend ab: Zum 1. Datenschnitt (Januar 2021) hatten im Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Teilpopulation insgesamt 43 Patientinnen und Patienten ein Rezidiv. Bei lediglich 25 (58 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm wurde eine systemische Folgetherapie durchgeführt, maximal 20 (47 %) Patientinnen und Patienten erhielten einen Immuncheckpoint-Inhibitor. Mindestens 23 (53 %) der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv erhielten somit keine adäquate Folgetherapie. Aus den Angaben in Modul 4 A des Dossiers geht nicht hervor, warum nicht nahezu alle Patientinnen und Patienten nach dem Auftreten eines Rezidivs leitlinienkonform mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt wurden bzw. aus welchen Gründen bei 18 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde. Zudem bleibt unklar, ob diejenigen Patientinnen und Patienten, die mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt wurden, diesen auch leitlinienkonform im Rahmen der ersten Folgetherapie erhielten. Für den 2. Datenschnitt (April 2022) legt der pU keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv vor (siehe dazu auch weiter unten), eine exakte Beurteilung der Folgetherapien zum 2. Datenschnitt ist daher nicht möglich. Gegenüber dem 1. Datenschnitt erhielten jedoch nur 3 weitere Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine systemische Folgetherapie, sodass auch zum 2. Datenschnitt (ca. 15 Monate später) weiterhin eine deutliche Diskrepanz zwischen Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und Patientinnen und Patienten mit (adäquater) systemischer Folgetherapie besteht. Zu nicht medikamentösen Folgetherapien liegen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation keine Angaben vor.

Auf Basis der vorliegenden Angaben muss somit von einer unzureichenden systemischen Therapie der Patientinnen und Patienten nach Rezidiv im Vergleichsarm ausgegangen werden. Dies ist in der vorliegenden Fragestellung – der adjuvanten Behandlung des NSCLC – von besonderer Bedeutung: die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor ist bei fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankung mit einem deutlichen Überlebensvorteil verbunden. Die zu beantwortende Fragestellung ist daher, ob das Gesamtüberleben verbessert wird, wenn als krankheitsfrei geltende Patientinnen und Patienten die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor adjuvant erhalten, anstatt dass diese Therapie – wie bisher – erst nach dem Auftreten eines manifesten Rezidivs eingesetzt wird. So wird auch in der vom pU vorgelegten Studie IMpower010 die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in die adjuvante Behandlungssituation vorgezogen. Aufgrund der unzureichenden Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren nach Auftreten eines Rezidivs im Vergleichsarm der Studie IMpower010 kann diese Fragestellung jedoch nicht beantwortet werden. Ob der in der vorgelegten Teilpopulation beobachtete Effekt im Gesamtüberleben bei adäquater Verwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Folgetherapie auch weiterhin bestünde, ist unklar. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie IMpower010 sind daher nicht interpretierbar.

### *Keine verwertbaren Daten zum krankheitsfreien Überleben und zur Rezidivrate*

Die Auswertungen zu den Endpunkten DFS und Rezidivrate sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da der pU ausschließlich Ergebnisse für den 1. Datenschnitt vom Januar 2021 vorlegt. Es ist nicht sachgerecht, dass der pU für den aktuellen Datenschnitt von April 2022 mit ca. 15 Monate längerer Nachbeobachtungsdauer keine Auswertungen zum DFS und zur Rezidivrate vorlegt. Die auf Basis des 1. Datenschnitts durchgeführten und vom pU vorgelegten Auswertungen decken nur ca. 70 % des verfügbaren Beobachtungszeitraums der Studie IMpower010 ab. Mit der längeren Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt stehen somit für die Endpunkte DFS und Rezidivrate Daten mit einem höheren Informationsgehalt zur Verfügung. Für die Nutzenbewertung sind dementsprechend Auswertungen der Endpunkte DFS und Rezidivrate zum 2. Datenschnitt notwendig.

### **Fazit**

Zusammenfassend sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der unzureichenden Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rahmen der Folgetherapie im Vergleichsarm nicht interpretierbar. Zudem liegen keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität (DFS, Rezidivrate) vor. Endpunkte zur Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben. Da keine verwertbaren Ergebnisse zu Nutzenendpunkten vorliegen, ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie IMpower010 sind daher nicht zur Nutzenbewertung geeignet.

### **Weitere Kritikpunkte**

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie IMpower010 aus den zuvor beschriebenen Gründen nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, liegen folgende weitere relevante Kritikpunkte zu den vom pU vorgelegten Daten vor:

- In der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie IMpower010 betrug der zeitliche Abstand zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie bei ca. 35 % der Patientinnen und Patienten > 60 Tage. Für einen Abstand von > 60 Tagen liegt jedoch keine Evidenz für eine Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie aus randomisierten prospektiv vergleichenden Studien vor. Ob und in welchem Umfang auch im deutschen Versorgungskontext eine adjuvante Chemotherapie trotz eines zeitlichen Abstands von > 60 Tage nach Operation begonnen wird, ist unklar.
- Es besteht eine Unsicherheit, ob mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU gebildeten Teilpopulation von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind:
  - Zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung wurde in der Studie IMpower010 sowohl eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) als auch eine Computertomografie(CT)-Untersuchung akzeptiert. Die alleinige Untersuchung mittels CT ist nicht geeignet, um Patientinnen und Patienten mit zerebralen

Metastasen sicher auszuschließen. Es ist somit möglich, dass Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Angaben zum Einsatz von CT- und MRT-Untersuchungen des Schädels legt der pU nicht vor.

- Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMpower010 erfolgte auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Der pU nimmt in seinem Dossier eine Überführung der Stadieneinteilung auf die aktuell gültige 8. Auflage der TNM-Klassifikation vor, wodurch es bei einem Teil der Tumore zu Verschiebungen des Tumorstadiums kommt. Aufgrund der Verschiebungen in der Stadieneinteilung sind maximal 19,1 % der Patientinnen und Patienten nicht mehr den Stadien II – IIIA zuzuordnen und sind somit nicht mehr von der vorliegenden Fragestellung umfasst.
- Gemäß Fachinformation ist der Einsatz von Atezolizumab in der adjuvanten Behandlung beschränkt auf Patientinnen und Patienten, die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. Bei ca. 45 % der Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation ist der EGFR- und ALK-Mutationsstatus jedoch unbekannt. Für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten ist das Vorliegen einer EGFR- oder ALK-Mutation anzunehmen, die damit nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst wären.

Darüber hinaus besteht folgender weiterer Kritikpunkt:

- Der pU legt für immunvermittelte UEs (UEs, schwerwiegende UEs, schwere UEs) keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vor. Stattdessen stellt er in Modul 4 A im Rahmen der Auswertungen der spezifischen UEs von besonderem Interesse (AESI) lediglich Ergebnisse für einzelne Kategorien der immunvermittelten UEs dar. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist daher nicht geeignet, die immunvermittelten UEs umfassend abzubilden.

Zudem ist anzumerken, dass die Angaben des pU zu den unerwünschten Ereignissen unzureichend aufbereitet sind. Der pU legt in Anhang 4 G des Dossiers Ergebnisse zu allen UEs nach Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffen (PTs) vor ohne dabei jedoch die Häufigkeitsschwellen gemäß Dossiervorlage zu berücksichtigen.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung	beobachtendes Abwarten <sup>b</sup>	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.