



IQWiG-Berichte – Nr. 1435

**Atezolizumab  
(NSCLC, adjuvant) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-67  
Version: 1.0  
Stand: 11.10.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

05.07.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-67

## **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**

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christian Siebel
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Kathrin Wohlföhner

### **Schlagwörter**

Atezolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02486718

### **Keywords**

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

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite       |
|---|-------------|
| <b>1 Hintergrund.....</b>   | <b>1</b>    |
| <b>1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>  | <b>1</b>    |
| <b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>  | <b>1</b>    |
| <b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>                                 | <b>2</b>    |
| <b>1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....</b>                               | <b>2</b>    |
| <b>2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>                   | <b>4</b>    |
| <b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>  | <b>I.1</b>  |
| <b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b> | <b>II.1</b> |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression auf  $\geq 50$  % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

### **1.2 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 05.07.2022 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.

### 1.3 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)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Teil I – Nutzenbewertung</b>   |  |
|---|--|
| Kapitel I 1   | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung   |
| Kapitel I 2 bis I 5   | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail<br>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht  |
| <b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>      |  |
| Kapitel II 1 und II 2   | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:<br>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)<br>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| 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<sup>1</sup>).

<sup>1</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

Kommentare zum Dossier und 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.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (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 Satz 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.

| Name              | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Potenberg, Jochem | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |

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?

## **Teil I: Nutzenbewertung**

# I Inhaltsverzeichnis

|  | Seite       |
|--|-------------|
| <b>I Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>I.3</b>  |
| <b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>I.4</b>  |
| <b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>                             | <b>I.5</b>  |
| <b>I 2 Fragestellung .....</b>   | <b>I.12</b> |
| <b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>                     | <b>I.13</b> |
| <b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>                                 | <b>I.20</b> |
| <b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>             | <b>I.21</b> |
| <b>I 6 Literatur .....</b>   | <b>I.22</b> |
| <b>I Anhang A Suchstrategien .....</b>                                       | <b>I.24</b> |
| <b>I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie .....</b> | <b>I.25</b> |
| <b>I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>  | <b>I.33</b> |

## I Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....   | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab .....   | I.5          |
| Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....  | I.11         |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab .....   | I.12         |
| Tabelle 5: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....  | I.21         |
| Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter<br>Vergleich: Atezolizumab vs. BSC .....  | I.25         |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab<br>vs. BSC .....  | I.27         |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch –<br>RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....   | I.29         |
| Tabelle 9: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien bezogen auf Patientinnen und<br>Patienten mit Rezidiv – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (Studie<br>IMpower010)..... | I.31         |

## I Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AESI             | Adverse Event of special Interest (spezifisches UE von besonderem Interesse)  |
| ALK              | anaplastische Lymphomkinase   |
| AJCC             | American Joint Committee on Cancer  |
| BICR             | Blinded Independent Central Review (verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung)   |
| BSC              | Best supportive Care  |
| CT               | Computertomografie  |
| DFS              | Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben)  |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status   |
| EGFR             | Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| IC               | Immune cells (tumorinfiltrierende Immunzellen)  |
| 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) |
| MRT              | Magnetresonanztomografie  |
| 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)  |
| TC               | Tumour cells (Tumorzellen)  |
| UE               | unerwünschtes Ereignis  |
| UICC             | Union Internationale Contre le Cancer   |

## 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>         |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/>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> |   |

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.

## I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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.<br>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.<br>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.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 02.05.2022)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 02.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Atezolizumab (letzte Suche am 02.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Atezolizumab (letzte Suche am 02.05.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 20.07.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) IMpower010 [1-6] und zieht diese für seine Bewertung heran.

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**

##### ***Design der 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.

Bei Studieneinschluss erfolgte die Bestimmung der PD-L1-Expression des Tumorgewebes mittels immunhistochemischen Tests durch ein Zentrallabor. Für die Bestimmung der PD-L1-Expression wurde der Ventana PD-L1 (SP142)-Assay (nachfolgend als SP142-Assay bezeichnet), der Ventana PD-L1 (SP263)-Assay (nachfolgend als SP263-Assay bezeichnet) sowie der PD-L1 IHC 22C3-Assay verwendet.

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. Im Anschluss an die adjuvante cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie erfolgte ein erneutes Screening der Patientinnen und Patienten zur Beurteilung der Eignung zur weiteren Studienteilnahme. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 3 bis 8 Wochen nach der letzten Dosis der platinbasierten Chemotherapie.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und PD-L1-Expression im Tumorgewebe, immunhistochemisch bestimmt mittels des SP142-Assays auf Tumorzellen (TC) und tumorinfiltrierenden Immunzellen ([IC]; TC2/3 und jegliches IC vs. TC0/1 und IC2/3 vs. TC0/1 und IC0/1).

Die Behandlung mit Atezolizumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation [7]. 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.

### *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 [8,9], das Untersuchungsregime in der Studie IMpower010 wird jedoch grundsätzlich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie IMpower010, der in der Studie eingesetzten Interventionen und den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich in I Anhang B. Kritikpunkte zur vom pU vorgelegten Patientenpopulation finden sich weiter unten.

### ***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*

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [10-12]. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher – besonders in der adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie IMpower010 sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des NSCLC. Gemäß

der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sollen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  in der Erstlinie eine systemische Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor oder einer Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie erhalten [8,9]. Diese Empfehlungen beruhen dabei auf deutlichen Vorteilen im Gesamtüberleben durch Immuncheckpoint-Inhibitoren im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie [13-16]. Entsprechend dieser Erkenntnisse sowie den Empfehlungen der Leitlinien ist demnach davon auszugehen, dass für nahezu alle Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie IMpower010 eine Folgetherapie unter Verwendung eines Immuncheckpoint-Inhibitors angezeigt gewesen wäre.

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 (siehe Tabelle 9). 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 (siehe Tabelle 9), 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 [17]. 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. Gemäß Studienprotokoll war dieser Datenschnitt als 1. Interimsanalyse des Endpunkts DFS nach dem Auftreten von 190 DFS-Ereignissen bei Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA mit einer PD-L1-Expression auf  $\geq 1$  % der Tumorzellen geplant. Der pU sieht daher den 1. Datenschnitt für das DFS als bewertungsrelevant an.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich sind gemäß Dossiervorlage für die vom pU vorgelegten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war [18]. 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.

Zusätzlich ist anzumerken, dass gemäß Studienprotokoll neben der Beurteilung des DFS durch die Prüfarzte auch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (BICR) des DFS anhand der radiographischen sowie anderer klinischer Daten erfolgen sollte. Die Auswertungen des BICR sind jedoch unvollständig, da nur 53 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in die Analyse eingehen.

#### **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. Die Leitlinien empfehlen daher die adjuvante Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach Tumorresektion zu beginnen [8,9]. Der pU thematisiert die Empfehlung der Leitlinien in Modul 3 A und verweist auf Ergebnisse einer retrospektiven Auswertung von Patientendaten der National Cancer Database in den USA, die keinen Einfluss eines verzögerten Beginns der adjuvanten Chemotherapie (d. h. eines Beginn nach mehr als 8 Wochen) auf das Überleben zeigen [19]. Auf Grundlage der vorliegenden Daten bleibt für die Studie IMPower010 jedoch unklar, ob ein verzögerter Beginn der adjuvanten Chemotherapie (> 60 Tage) Einfluss auf die beobachteten Effekte hat. Subgruppenanalysen ( $\leq 60$  Tage vs. > 60 Tage) waren nicht geplant und wurden vom pU in Modul 4 nicht vorgelegt. 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. Gemäß Leitlinienempfehlung soll eine CT-Untersuchung zum Ausschluss von Hirnmetastasen jedoch nur durchgeführt werden, sofern Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung bestehen [8]. 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. Allerdings konnten laut pU nicht alle Tumorbeschreibungen exakt neu zugeordnet werden. Aus den Angaben des pU im Dossier geht hervor, dass aufgrund der Verschiebungen in der Stadieneinteilung einige Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation nicht mehr den Stadien II – IIIA zuzuordnen sind, für die gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht [8,9]. Hiervon sind maximal 19,1 % der Patientinnen und Patienten betroffen, die somit nicht mehr von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Der pU schließt diese Patientinnen und Patientinnen jedoch nicht von den Auswertungen aus und legt auch keine entsprechenden Sensitivitätsanalysen vor.
- 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 [7]. 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. Diese Patientinnen und Patienten sind dementsprechend nicht vom Anwendungsgebiet umfasst, teils stehen für diese Patientinnen und Patienten bereits adjuvante Therapien zur Verfügung (Osimertinib für Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC [Deletion im Exon 19, Substitutionsmutation im Exon 21 L858R]) [9].

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. Gemäß Dossievorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als Systemorganklassen [SOCs] und bevorzugten Begriffen [PTs] nach Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) darzustellen, sofern sie bestimmte Häufigkeitsschwellen überschreiten [18]. Der pU legt in Anhang 4 G des Dossiers Ergebnisse zu allen UEs nach SOC und PT vor ohne dabei jedoch die Häufigkeitsschwellen gemäß Dossievorlage zu berücksichtigen.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Rezidivrisiko und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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> |   |   |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie IMpower010 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared with Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer; Report No. 1106726; Clinical Study Report Study GO29527 (IMpower010) [unveröffentlicht]. 2021.
2. Hoffmann-La Roche. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer; Stand: 21.02.2022 [online]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02486718>.
3. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Open-label, Randomized Study to investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (anti-PD-L1 Antibody) compared with Best Supportive Care following Adjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003205-15/DE>.
4. Felip E, Altorki N, Zhou C et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10308): 1344-1357. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5).
5. Felip E, Altorki N, Zhou C et al. Erratum: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10312): 1686. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02135-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02135-8).
6. Chugai Pharmaceutical. A Phase III, Open-label, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Best Supportive Care Following Adjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 08.08.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163144>.
7. Roche. Tecentriq 840 mg / 1200 mg [online]. 2022 [Zugriff: 08.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [online]. 2018 [Zugriff: 08.09.2022]. 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).

9. Griesinger F, Absenger G, Eberhardt W et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2021 [Zugriff: 08.09.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
10. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah AO et al. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2021; 4(4): e218084. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8084>.
11. Olivier T, Prasad V. Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later? *Transl Oncol* 2022; 24: 101505. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101505>.
12. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2439-2442. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.34.6056>.
13. Sezer A, Kilickap S, Gumus M et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10274): 592-604. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2).
14. Herbst RS, Giaccone G, de 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>.
15. Reck M, Rodriguez-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>.
16. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078-2092. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
17. Gyawali B, de Vries EGE, Dafni U et al. Biases in study design, implementation, and data analysis that distort the appraisal of clinical benefit and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) scoring. *ESMO Open* 2021; 6(3): 100117. <https://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100117>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16\\_An12\\_6\\_Modul4.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf).
19. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol* 2017; 3(5): 610-619. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5829>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 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 RG-7446 ) AND AREA[ConditionSearch] (NSCLC OR lung cancer ) |

#### 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: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard 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) |

**I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie**

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

| Studie     | Studiendesign        | Population  | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)   | Studiendauer  | Ort und Zeitraum der Durchführung   | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>   |
|------------|----------------------|---|---|---|---|---|
| IMpower010 | RCT, offen, parallel | <p>erwachsene Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB – IIIA<sup>b</sup></li> <li>▪ nach vollständiger Tumoresektion<sup>c</sup> und anschließender adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie<sup>d, e</sup></li> <li>▪ ECOG-PS 0 oder 1</li> </ul> | <p>Atezolizumab (N = 507)<br/>BSC (N = 498)</p> <p>davon relevante Teilpopulation<sup>f</sup>:<br/>Atezolizumab (n = 106)<br/>BSC (n = 103)</p> | <p>Screening: bis zu 28 Tage</p> <p>Behandlung:<br/>Atezolizumab für 16 Zyklen oder bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes oder der Patientin / des Patienten</p> <p>Beobachtung:<br/>endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Loss to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende</p> | <p>204 Studienzentren in: Australien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ukraine, Ungarn, USA</p> <p>10/2015 – laufend</p> <p>Datenschnitte:<br/>▪ 21.01.2021<sup>g</sup><br/>▪ 18.04.2022<sup>h</sup></p> | <p>primär: krankheitsfreies Überleben</p> <p>sekundär:<br/>Gesamtüberleben, Morbidität, UEs</p> |

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

| Studie  | Studiendesign | 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 verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Stadieneinteilung nach UICC/AJCC-Klassifikation, Auflage 7</p> <p>c. Der Studieneinschluss erfolgte <math>\geq 28</math> Tage und <math>\leq 84</math> Tage nach Tumorresektion (gemäß Studienprotokoll Version 1 [01.04.2015] <math>\geq 42</math> Tage und <math>\leq 84</math> Tage). Die Patientinnen und Patienten mussten bei Studieneinschluss angemessen von der Operation genesen sein.</p> <p>d. Die Studie gliedert sich in eine Rekrutierungsphase und eine Randomisierungsphase inklusive Nachbeobachtung (siehe Abschnitt I 3). In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten erhielten in der Rekrutierungsphase eine adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie.</p> <p>e. Die Patientinnen und Patienten erhielten patientenindividuell 1 von 4 cisplatinbasierten Chemotherapieregimen (Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed) nach prüfärztlicher Wahl über bis zu 4 Zyklen.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II bis IIIA, PD-L1-Expression auf <math>\geq 50</math> % der Tumorzellen, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Fusion</p> <p>g. Interimsanalyse des krankheitsfreien Überlebens nach 193 Ereignissen (geplant nach etwa 190 Ereignissen)</p> <p>h. Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 251 Ereignissen (geplant nach etwa 254 Ereignissen)</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: relevante Teilpopulation; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p> |               |            |   |              |                                   |   |

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

| Studie  | Intervention   | Vergleich        |
|---|--|------------------|
| IMpower010  | Atezolizumab 1200 mg an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, i. v. <sup>a, b</sup> | BSC <sup>b</sup> |
| <p>Dosisanpassung:<br/>keine Dosisanpassung erlaubt; Unterbrechung bis 105 Tage bei Nebenwirkungen erlaubt<sup>c</sup></p> <p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chirurgische Komplettresektion des NSCLC <math>\geq 28</math> Tage und <math>\leq 84</math> Tage<sup>d</sup> vor Studieneinschluss</li> <li>▪ adjuvante cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie nach prüfärztlicher Wahl für bis zu 4 Zyklen</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorherige systemische Chemotherapie<sup>e</sup></li> <li>▪ hormonelle Krebstherapie oder Bestrahlung innerhalb von 5 Jahren vor Studieneinschluss</li> <li>▪ andere Prüfpräparate innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss</li> <li>▪ CD137 Agonisten oder Immuncheckpoint-Inhibitoren, anti-PD-1 und anti-PD-L1 therapeutische Antikörper</li> <li>▪ Antibiotika innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</li> <li>▪ systemische immunstimulatorische Wirkstoffe innerhalb von 4 Wochen<sup>f</sup> vor Randomisierung</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung<sup>g</sup></li> </ul> <p><b>Prämedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antihistaminika (ab Zyklus 2)</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide (<math>\leq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung</li> <li>▪ niedrig-dosierte Kortikosteroide bei orthostatischer Hypotonie oder Nebennierenrindeninsuffizienz</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Krebstherapien inklusive Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie, Prüfpräparate und Phytotherapie</li> <li>▪ Steroide zur Prämedikation bei Patientinnen und Patienten, bei denen CT-Kontrastmittel kontraindiziert sind</li> </ul> |  |                  |

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

| Studie   | Intervention | Vergleich |
|--|--------------|-----------|
| <p>a. Die 1. Atezolizumab Dosis wurde über 60 (<math>\pm</math> 15) Minuten verabreicht. Sofern keine infusionsbedingten Reaktionen auftraten, wurden nachfolgende Dosen über 30 (<math>\pm</math> 10) Minuten verabreicht. Bei Auftreten einer infusionsbedingten Reaktion musste die nachfolgende Dosis über 60 (<math>\pm</math> 15) Minuten verabreicht werden.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten an Tag 1 in jedem 21-tägigen Zyklus zusätzlich zur Verabreichung der Prüfintervention eine Visite mit vollständiger Erhebung klinischer Parameter (u. a. Blutuntersuchung). Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten in den Zyklen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, und 15 eine Visite analog zum Interventionsarm. In den Zyklen 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, und 16 konnte die Visite im Vergleichsarm als formaler Klinikbesuch oder als Telefonvisite durchgeführt werden, bei der keine vollständige Erhebung aller klinischen Parameter stattfand.</p> <p>c. Eine Unterbrechung für mehr als 105 Tage war erlaubt, um Kortikosteroide auszuschleichen.</p> <p>d. gemäß Studienprotokoll Version 1 [01.04.2015] <math>\geq</math> 42 Tage und <math>\leq</math> 84 Tage</p> <p>e. ausgenommen kurative Behandlung von Krebserkrankungen im Frühstadium, wenn die letzte Dosis <math>&gt;</math> 5 Jahre vor Studieneinschluss verabreicht wurde sowie niedrig dosierte Chemotherapie bei nicht malignen Erkrankungen</p> <p>f. oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum länger ist (vor Studienprotokoll Version 4 [05.10.2015] innerhalb von 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten)</p> <p>g. erlaubt waren akute, niedrig dosierte Immunsuppressiva sowie Kortikosteroide (<math>\leq</math> 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Mineralokortikoide bei orthostatischer Hypotension oder niedrig dosierte Kortikosteroide bei Nebennierenrindeninsuffizienz</p> <p>BSC: Best supportive Care; CD137: cluster of differentiation 137; CT: Computertomographie; i. v.: intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> |              |           |

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie   | Atezolizumab<br>N <sup>a</sup> = 106 | BSC<br>N <sup>a</sup> = 103 |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| <b>IMpower010</b>   |                                      |                             |
| Alter [Jahre], MW (SD)  | 61 (9)                               | 61 (9)                      |
| Geschlecht [w / m], %   | 21 / 79                              | 29 / 71                     |
| Abstammung, n (%)   |                                      |                             |
| asiatisch   | 31 (29)                              | 24 (23)                     |
| schwarz oder afro-amerikanisch  | 1 (1)                                | 0 (0)                       |
| Ureinwohner von Hawaii oder der pazifischen Inseln                                    | 1 (1)                                | 0 (0)                       |
| weiß  | 71 (67)                              | 77 (75)                     |
| unbekannt   | 2 (2)                                | 2 (2)                       |
| Raucherstatus, n (%)  |                                      |                             |
| nie geraucht  | 11 (10)                              | 10 (10)                     |
| aktiv   | 16 (15)                              | 21 (20)                     |
| ehemalig  | 79 (75)                              | 72 (70)                     |
| EGOC-PS, n (%)  |                                      |                             |
| 0   | 66 (62)                              | 53 (52)                     |
| 1   | 40 (38)                              | 49 (48)                     |
| 2   | 0 (0)                                | 1 (1) <sup>b</sup>          |
| Krankheitsstadium <sup>c</sup> , n (%)  |                                      |                             |
| IIA   | 31 (29)                              | 33 (32)                     |
| IIB   | 27 (26)                              | 15 (15)                     |
| IIIA  | 48 (45)                              | 55 (53)                     |
| Histologie, n (%)   |                                      |                             |
| plattenepithelial   | 47 (44)                              | 45 (44)                     |
| nicht-plattenepithelial   | 59 (56)                              | 58 (56)                     |
| EGFR-Mutationsstatus  |                                      |                             |
| nein  | 57 (54)                              | 61 (59)                     |
| unbekannt   | 49 (46)                              | 42 (41)                     |
| ALK-Mutationsstatus   |                                      |                             |
| nein  | 56 (53)                              | 55 (53)                     |
| unbekannt   | 50 (47)                              | 48 (47)                     |
| Zeit zwischen Erstdiagnose und 1. Behandlung nach<br>Randomisierung [Monate], MW (SD) | 5,6 (1,1)                            | 5,4 (1,3)                   |
| Resektionstyp, n (%)  |                                      |                             |
| Lobektomie  | 76 (72)                              | 74 (72)                     |
| Sleeve-Lobektomie   | 2 (2)                                | 1 (1)                       |
| Bilobektomie  | 7 (7)                                | 7 (7)                       |
| Pneumonektomie  | 20 (19)                              | 20 (19)                     |
| andere  | 1 (1)                                | 1 (1)                       |

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie   | Atezolizumab<br>N <sup>a</sup> = 106 | BSC<br>N <sup>a</sup> = 103 |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Zeit zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten Chemotherapie [Tage], Median [Min; Max]  | 55 [31; 121]                         | 51 [24; 91]                 |
| ≤ 60 Tage, n (%)  | 68 (64)                              | 68 (66)                     |
| > 60 Tage, n (%)  | 38 (36)                              | 35 (34)                     |
| Anzahl Chemotherapie-Zyklen, n (%)  |                                      |                             |
| 1 Zyklus  | 0 (0)                                | 7 (7)                       |
| 2 Zyklen  | 5 (5)                                | 6 (6)                       |
| 3 Zyklen  | 9 (9)                                | 6 (6)                       |
| 4 Zyklen  | 92 (87)                              | 84 (82)                     |
| Therapieabbruch zum 2. Datenschnitt (18.04.2022), n (%) <sup>d</sup>  | 27 (26)                              | 27 (27)                     |
| Studienabbruch zum 2. Datenschnitt (18.04.2022), n (%) <sup>e</sup>   | 22 (21)                              | 38 (37)                     |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. der Zustand 1 Patientin / 1 Patienten verschlechterte sich beim Übergang von der Rekrutierungsphase in die Randomisierungsphase</p> <p>c. Stadieneinteilung nach UICC/AJCC-Klassifikation, Auflage 7</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: unerwünschte Ereignisse (19 % vs. 1 %), Widerruf der Patientin / des Patienten (5 % vs. 2 %), Wiederauftreten der Erkrankung (2 % vs. 23 %)</p> <p>e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Tod (14 % vs. 29 %), Widerruf der Patientin / des Patienten (6 % vs. 7 %)</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der Zulassungspopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; w: weiblich</p> |                                      |                             |

Tabelle 9: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (Studie IMpower010) (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Wirkstoff  | Atezolizumab<br>N = 106 <sup>a</sup> | BSC<br>N = 103 <sup>a</sup> |
|--|--------------------------------------|-----------------------------|
| <b>IMpower010 (Datenschnitt 21.01.2021)</b>  |                                      |                             |
| Patientinnen und Patienten mit Rezidiv   | 21                                   | 43                          |
| Patientinnen und Patienten mit Bestrahlung   | k. A.                                | k. A.                       |
| Patientinnen und Patienten mit Operation   | k. A.                                | k. A.                       |
| Patientinnen und Patienten mit mindestens einer systemischen Folgetherapie, n (%) <sup>b</sup> | 15 (71,4)                            | 25 (58,1)                   |
| Immuncheckpoint-Inhibitor <sup>c</sup>   |                                      |                             |
| Atezolizumab   | 0 (0)                                | 2 (4,7)                     |
| Durvalumab   | 1 (4,8)                              | 1 (2,3)                     |
| Ipilimumab   | 0 (0)                                | 2 (4,7)                     |
| Nivolumab  | 0 (0)                                | 1 (2,3)                     |
| Pembrolizumab  | 3 (14,3)                             | 14 (32,6)                   |
| Carboplatin  | 8 (38,1)                             | 6 (14,0)                    |
| Docetaxel  | 4 (19,0)                             | 6 (14,0)                    |
| Cisplatin  | 4 (19,0)                             | 5 (11,6)                    |
| Gemcitabin   | 5 (23,8)                             | 4 (9,3)                     |
| Pemetrexed   | 3 (14,3)                             | 3 (7,0)                     |
| Paclitaxel   | 3 (14,3)                             | 1 (2,3)                     |
| Ramucirumab  | 2 (9,5)                              | 1 (2,3)                     |
| Etoposid   | 1 (4,8)                              | 1 (2,3)                     |
| Gimeracil/Oteracil Kalium/Tegafur  | 1 (4,8)                              | 1 (2,3)                     |
| Vinorelbin   | 2 (9,5)                              | 0 (0)                       |
| Vinorelbin Tartrat   | 1 (4,8)                              | 1 (2,3)                     |
| Afatinib Dimaleat  | 0 (0)                                | 1 (2,3)                     |
| Bevacizumab  | 0 (0)                                | 1 (2,3)                     |
| Crizotinib   | 1 (4,8)                              | 0 (0)                       |
| Epacadostat  | 0 (0)                                | 1 (2,3)                     |
| Gemcitabin Hydrochlorid  | 0 (0)                                | 1 (2,3)                     |
| Nintedanib   | 0 (0)                                | 1 (2,3)                     |
| Osimertinib  | 0 (0)                                | 1 (2,3)                     |
| <b>IMpower010 (Datenschnitt 18.04.2022)</b>  |                                      |                             |
| Patientinnen und Patienten mit Rezidiv   | k. A. <sup>d</sup>                   | k. A. <sup>d</sup>          |
| Patientinnen und Patienten mit Bestrahlung   | k. A.                                | k. A.                       |
| Patientinnen und Patienten mit Operation   | k. A.                                | k. A.                       |
| Patientinnen und Patienten mit mindestens einer systemischen Folgetherapie, n (%) <sup>b</sup> | 20 (k. A.)                           | 28 (k. A.)                  |

Tabelle 9: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (Studie IMpower010) (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Wirkstoff  | Atezolizumab<br>N = 106 <sup>a</sup> | BSC<br>N = 103 <sup>a</sup> |
|--|--------------------------------------|-----------------------------|
| Immunecheckpoint-Inhibitor <sup>c</sup>  |                                      |                             |
| Atezolizumab   | 0 (k. A.)                            | 3 (k. A.)                   |
| Durvalumab   | 1 (k. A.)                            | 1 (k. A.)                   |
| Ipilimumab   | 0 (k. A.)                            | 2 (k. A.)                   |
| Nivolumab  | 0 (k. A.)                            | 2 (k. A.)                   |
| Pembrolizumab  | 4 (k. A.)                            | 15 (k. A.)                  |
| Carboplatin  | 11 (k. A.)                           | 10 (k. A.)                  |
| Docetaxel  | 4 (k. A.)                            | 6 (k. A.)                   |
| Cisplatin  | 4 (k. A.)                            | 5 (k. A.)                   |
| Gemcitabin   | 5 (k. A.)                            | 4 (k. A.)                   |
| Pemetrexed   | 4 (k. A.)                            | 3 (k. A.)                   |
| Paclitaxel   | 4 (k. A.)                            | 3 (k. A.)                   |
| Ramucirumab  | 2 (k. A.)                            | 1 (k. A.)                   |
| Etoposid   | 2 (k. A.)                            | 1 (k. A.)                   |
| Gimeracil/Oteracil Kalium/Tegafur  | 1 (k. A.)                            | 1 (k. A.)                   |
| Vinorelbin   | 2 (k. A.)                            | 0 (k. A.)                   |
| Vinorelbin Tartrat   | 1 (k. A.)                            | 1 (k. A.)                   |
| Afatinib Dimaleat  | 1 (k. A.)                            | 1 (k. A.)                   |
| Bevacizumab  | 0 (k. A.)                            | 3 (k. A.)                   |
| Crizotinib   | 1 (k. A.)                            | 0 (k. A.)                   |
| Epacadostat  | 0 (k. A.)                            | 1 (k. A.)                   |
| Gemcitabin Hydrochlorid  | 0 (k. A.)                            | 2 (k. A.)                   |
| Nintedanib   | 0 (k. A.)                            | 1 (k. A.)                   |
| Osimertinib  | 0 (k. A.)                            | 2 (k. A.)                   |
| Paclitaxel Albumin   | 0 (k. A.)                            | 2 (k. A.)                   |
| Carboplatin/Pemetrexed   | 1 (k. A.)                            | 0 (k. A.)                   |
| Selpercatinib  | 1 (k. A.)                            | 0 (k. A.)                   |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten<br/>           b. bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv<br/>           c. Zum 1. Datenschnitt erhielten 4 (19,0 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und maximal 20 (46,5 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm einen Immunecheckpoint-Inhibitor im Rahmen der Folgetherapie.<br/>           d. Der pU legt für den 2. Datenschnitt (18.04.2022) keine Daten zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv vor.<br/>           e. Zum 2. Datenschnitt erhielten 5 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und maximal 23 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm einen Immunecheckpoint-Inhibitor im Rahmen der Folgetherapie.</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> |                                      |                             |

## **I Anhang C 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 entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.680 mg, einmal alle vier Wochen intravenös verabreicht.*

*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, für die adjuvante Behandlung des NSCLC Tecentriq für die Dauer von einem Jahr fortzusetzen, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.*

### ***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.*

### ***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. Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung sofort zu verwenden.*

### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

- *Patientenpass“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

|   | Seite        |
|---|--------------|
| <b>II Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>II.3</b>  |
| <b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>  | <b>II.4</b>  |
| <b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b> | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..</b>   | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>   | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>   | <b>II.6</b>  |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....  | II.6         |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....  | II.11        |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....  | II.13        |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....   | II.13        |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....   | II.14        |
| <b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .....</b>   | <b>II.15</b> |
| <b>II 2.1 Behandlungsdauer.....</b>   | <b>II.15</b> |
| <b>II 2.2 Verbrauch .....</b>   | <b>II.15</b> |
| <b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>  | <b>II.15</b> |
| <b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>  | <b>II.15</b> |
| <b>II 2.5 Jahrestherapiekosten .....</b>  | <b>II.16</b> |
| <b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....</b>  | <b>II.17</b> |
| <b>II 2.7 Versorgungsanteile.....</b>   | <b>II.18</b> |
| <b>II 3 Literatur .....</b>   | <b>II.19</b> |

## II Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | II.14        |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige<br>Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | II.17        |

## II Abbildungsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | II.7         |

## II Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ADT              | Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V.  |
| ALK              | anaplastische Lymphomkinase   |
| DKG              | Deutsche Krebsgesellschaft  |
| EGFR             | epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GEKID            | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.   |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung   |
| ICD-10           | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| NSCLC            | Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)   |
| PD-L1            | Programmed Cell Death-Ligand 1  |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| RKI              | Robert Koch-Institut  |
| UICC             | Union for International Cancer Control  |

## **II 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.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Atezolizumab [1]. Demnach ist Atezolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren 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.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit hohem Risiko für ein Rezidiv entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Atezolizumab [1] als Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [2].

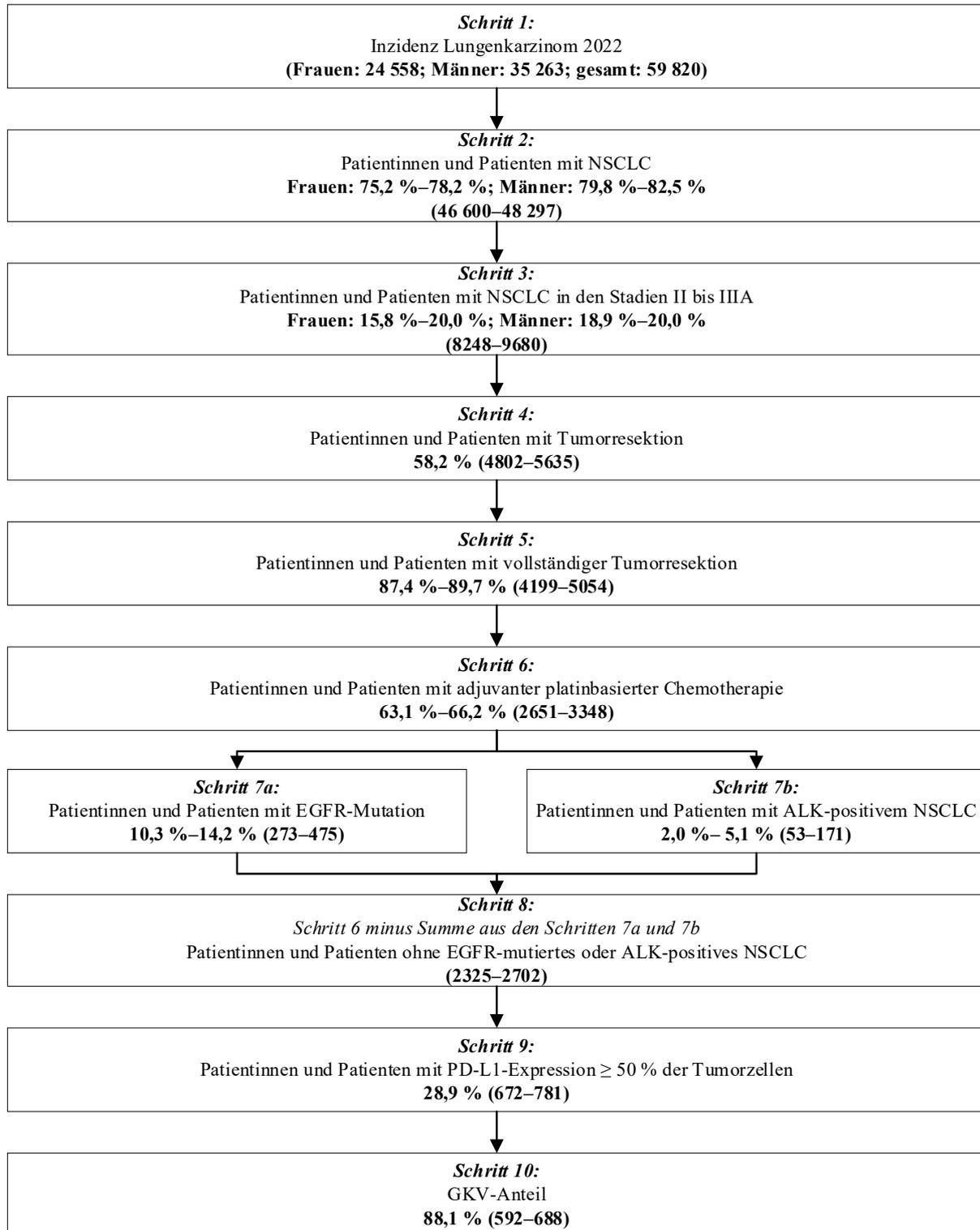
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt, dass trotz vollständiger Resektion häufig Rezidive auftreten und die Vermeidung von Rezidiven und die Verlängerung der Überlebenszeit erklärte Ziele der adjuvanten systemischen Therapie darstellen. Seiner Aussage nach haben die Tumorresektion und die adjuvante Chemotherapie das Behandlungsergebnis in den frühen Stadien des NSCLC zwar verbessert, jedoch stagniere die Entwicklung seit 20 Jahren.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



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

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022**

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022 auf 24 558 neu erkrankte Frauen und 35 263 neu erkrankte Männer. Hierzu extrapoliert er die bis zum Jahr 2018 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 – analog zur Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [3] – anhand der Joinpoint-Methode durch Fortschreibung der mittleren jährlichen Veränderungen der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten je 100 000 Einwohner beginnend in 2019 bis ins Jahr 2027. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgt mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts in der Variante 2 [4].

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 75,2 % bis 78,2 % für Frauen und von 79,8 % bis 82,5 % für Männer an. Die unteren Anteilswerte bestimmt er seiner Angabe nach jeweils anhand einer Registerstudie der GEKID, in die ca. 132 000 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomdiagnose zwischen 2002 und 2010 eingeschlossen wurden [5]. Die Obergrenzen basieren laut pU auf einer Auswertung von Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zu ca. 207 900 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2000 bis 2014.

Der pU überträgt die Spannen auf das Ergebnis aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von insgesamt 46 600 bis 48 297 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA setzt der pU eine Spanne von 15,8 % bis 20,0 % für Frauen und 18,9 % bis 20,0 % für Männer an. Die jeweilige Untergrenze der Spannen ermittelt der pU anhand der Registerstudie der GEKID auf Basis von Patientinnen und Patienten mit bekanntem Stadium [5]. Für die Obergrenze verweist er auf eine weitere Auswertung der ADT zu Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2011 bis 2014 (in Modul 3 A als „persönliche Kommunikation“ gekennzeichnet) [6]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von insgesamt 8248 bis 9680 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Tumorresektion**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen eine Tumorresektion durchgeführt wird, setzt der pU einen Anteil in Höhe von 58,2 % an. Hierfür zieht er den „Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2018 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2016 aus 46 Lungenkrebszentren enthält [7]. Der pU begründet die Auswahl dieses spezifischen Berichtsjahres damit, dass im Kennzahlenjahr 2016 die Krankheitsstadien letztmalig gemäß der 7. Auflage der UICC klassifiziert wurden. Der

angesetzte Anteilswert ergibt sich aus dem Anteil der operativen Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion je Stadium (76,3 % für Stadium IIA, 69,6 % für Stadium IIB und 46,8 % in Stadium IIIA) gewichtet mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Stadien an allen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den Stadien II bis IIIA [7]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU somit eine Anzahl von 4802 bis 5635 Patientinnen und Patienten mit einer Tumorresektion.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit vollständiger Tumorresektion**

Der pU grenzt die Zielpopulation weiterhin auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, deren Tumor vollständig reseziert wurde (R0-Resektion). Hierfür setzt er eine Anteilsspanne von 87,4 % bis 89,7 % an.

Für die Untergrenze zieht der pU eine Studie zu insgesamt 2047 Patientinnen und Patienten mit NSCLC heran, die in 11 US-amerikanischen Krankenhäusern zwischen 2009 und 2016 eine Tumorresektion erhielten [8]. Aus der Auswertung ausgeschlossen wurden u. a. Patientinnen und Patienten mit vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie sowie Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der Tumorresektion verstarben. Von 693 Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA wurde bei 606 Patientinnen und Patienten eine vollständige Resektion erreicht (entspricht 87,4 %).

Die Obergrenze basiert auf der Auswertung zu ca. 113 000 Patientinnen und Patienten mit NSCLC und Tumorresektion auf Grundlage einer US-amerikanischen Datenbank, die zwischen 2004 und 2011 diagnostiziert wurden und nicht innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion verstorben sind [9]. Von 33 334 Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA wurde bei 3442 Patientinnen und Patienten keine vollständige Resektion erreicht (entspricht 10,3 %), weshalb der pU im Umkehrschluss 89,7 % für Patientinnen und Patienten mit vollständiger Tumorresektion ansetzt.

Der pU überträgt die Anteilsspanne auf das Ergebnis aus Schritt 4 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 4199 bis 5054 Patientinnen und Patienten mit vollständiger Tumorresektion.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten**

Der pU nimmt für diesen Schritt an, dass für alle Fälle mit adjuvanter Chemotherapie von einer platinbasierten Therapie ausgegangen werden kann und verweist für diese Annahme auf eine Auswertung des deutschen CRISP-Registers [10]. Zur Bestimmung der angesetzten Anteilsspanne (63,1 % bis 66,2 % mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie) zieht der pU 2 retrospektive Beobachtungsstudien heran [11,12]:

Der untere Anteilswert basiert auf einer deutschen Kohorte mit 217 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA und vollständiger Tumorresektion nach Diagnose in den Jahren 2009 bis 2011 an 11 deutschen Zentren. Von diesen erhielten 137 Patientinnen und Patienten eine adjuvante Chemotherapie (63,1 %) [12].

Den oberen Anteilswert ermittelt der pU anhand einer US-amerikanischen Auswertung, in der u. a. 394 zwischen dem 01.01.2007 und dem 01.09.2013 diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA und erfolgter Tumorresektion eingeschlossen wurden. Davon erhielten 261 Patientinnen und Patienten eine adjuvante Therapie im Anschluss an ihre Tumorresektion (66,2 %) [11].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU somit eine Anzahl von 2651 bis 3348 Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten.

### **Schritt 7a: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation**

Für die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation (10,3 % bis 14,2 %) oder ALK-Translokation (2,0 % bis 5,1 %; siehe Schritt 7b) verweist der pU auf eine Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [13], auf die REASON-Studie [14] sowie auf Verfahren zur frühen Nutzenbewertung in ähnlichen Anwendungsgebieten [15-18].

Die untere Grenze des Anteils mit EGFR-Mutation basiert auf der deutschen multizentrischen REASON-Studie, in der Daten zu 4200 zwischen November 2009 und März 2011 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ausgewertet wurden [14]. Die Obergrenze basiert auf der Auswertung des CRISP-Registers. Diese Analyse umfasst Angaben zu ca. 3700 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) zu Beginn einer systemischen Therapie, die von Dezember 2015 bis Juni 2019 in insgesamt 150 deutschen Zentren bzw. Praxen behandelt wurden. Bezogen auf 2323 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf EGFR-Mutationen berichtet wird, lässt sich ein Anteil von 14,2 % mit aktivierenden EGFR-Mutationen ermitteln [13].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 273 bis 475 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

### **Schritt 7b: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation**

Für die Untergrenze in Höhe von 2,0 % verweist der pU auf die frühe Nutzenbewertung zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [18] sowie auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Cemiplimab aus dem Jahr 2022 [17]. Die Obergrenze von 5,1 % basiert erneut auf der Auswertung des CRISP-Registers aus Schritt 7a, bezogen auf 2344 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf das Vorliegen von ALK-Translokationen verfügbar ist [13]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 53 bis 171 Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation.

### **Schritt 8: Patientinnen und Patienten ohne EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC**

Der pU zieht anschließend die Summe aus der in Schritt 7 ermittelten Anzahl an Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (326 bis 646 Patientinnen und Patienten) von den in Schritt 6 ermittelten Patientenzahlen ab und berechnet auf diese Weise

eine Anzahl von 2325 bis 2702 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC.

### **Schritt 9: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50$ % der Tumorzellen**

Der pU setzt für diesen Schritt unter Verweis auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen verschiedener Verfahren [16,17,19,20] sowie auf das Dossier zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [21] einen Anteilswert in Höhe von 28,9 % an. Dieser basiert auf einer Analyse von 1729 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC aus der Studie KEYNOTE 024, von denen 500 Patientinnen und Patienten einen Tumor Proportion Score  $\geq 50$  % aufwiesen [22]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 8 berechnet der pU somit eine Anzahl von 672 bis 781 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen.

### **Schritt 10: GKV-Anteil**

Der pU berechnet unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 88,1 % [23,24] eine Anzahl von 592 bis 688 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

## **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt liegt die vom pU geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Für die Obergrenze können sich unter Berücksichtigung ergänzender und zum Teil aktuellerer Quellen auch höhere Patientenzahlen ergeben. Nachfolgend werden wesentliche kritische Aspekte der Herleitung näher ausgeführt, die bei der Einordnung der Patientenzahlen zu berücksichtigen sind:

### **Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022**

Die Schätzung des pU zur Anzahl der im Jahr 2022 neu am Lungenkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten (24 558 Frauen; 35 263 Männer) liegt insgesamt in einer ähnlichen Größenordnung wie die von RKI und GEKID publizierte Prognose für das selbe Jahr (25 000 Frauen; 34 700 Männer) [3].

### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Analog zur Dossierbewertung zu Tepotinib [25] ist darauf hinzuweisen, dass sich die angesetzten Anteilswerte für NSCLC an allen Lungenkarzinomen rechnerisch und methodisch nicht im Detail nachvollziehen lassen. Zudem liegen neuere Auswertungen der ADT [26,27] vor, die der pU jedoch nicht heranzieht. Dies begründet er damit, dass in den neueren Auswertungen keine Aufteilung anhand des Geschlechts erfolge.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA**

Hinsichtlich der Registerstudie der GEKID ist zu beachten, dass die Stadieneinteilung gemäß der 6. Auflage der UICC vorgenommen wurde [5], die sich in Teilen von der 7. Auflage unterscheidet [2]. Zudem wird beim Vorgehen des pU implizit davon ausgegangen, dass sich die Verteilung der Fälle ohne Angabe zum Stadium genauso verhält wie die Verteilung der Fälle mit bekanntem Stadium. Dies führt insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Fällen mit unbekanntem Stadium in Höhe von ca. 40 % in der zugrunde liegenden Quelle [5] zu Unsicherheit.

Bei der vom pU angeführten Auswertung der ADT [6] handelt es sich um einen 1-seitigen Tabellenauszug. Der Auszug enthält auch eine Gruppe nicht näher spezifizierte Patientinnen und Patienten im Stadium III. Der darin enthaltene unbekannt Anteil an Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA fehlt folglich in der Erfassung der Patienten im Stadium II oder IIIA. Er geht aber in die Gesamtzahl aller Patientinnen und Patienten ein, für die der Anteil berechnet wird. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA.

Der vom pU angeführten Auswertung der DKG ist zudem für Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA ein Anteilswert von ca. 25,5 % zu entnehmen [7]. Dabei ist jedoch einschränkend zu berücksichtigen, dass sich dieser Anteilswert in der Auswertung auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom bezieht und nicht nur auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Tumorresektion**

Wie der pU ebenfalls anmerkt und wie bereits in der Bewertung zu Schritt 3 erwähnt wurde, beziehen sich die Angaben im Jahresbericht der DKG [7] auf Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC.

### **Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit vollständiger Tumorresektion**

In den vom pU herangezogenen Studien wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 30 Tagen [8] bzw. 60 Tagen [9] nach der Tumorresektion verstarben. Der pU überträgt die Anteilswerte dennoch auf alle Patientinnen und Patienten mit Tumorresektion in Schritt 4. Sowohl im aktuellen Jahresbericht der DKG aus dem Jahr 2022 (Kennzahlenjahr 2020) [28] als auch in einer aktuellen Auswertung der ADT [27] werden für die postoperative 30-Tage-Letalität lediglich geringe Anteilswerte ausgewiesen (1,82 % bzw. 2,08 %). Daher ist für diesen Aspekt nur von einem geringfügigen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Anteilswerte auszugehen.

Unter Berücksichtigung des aktuellen Jahresberichts der DKG, in dem für den Anteil mit R0-Resektion in den Stadien I und II 98,52 % bzw. in den Stadien IIIA und IIIB ca. 90,8 % ausgewiesen werden [28], kann der zu erwartende Anteilswert in diesem Schritt auch oberhalb der vom pU veranschlagten Anteilsspanne liegen.

### **Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten**

In einer Auswertung des CRISP-Registers zu Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II und III (gemäß 8. Auflage der UICC) wurden seit August 2018 bis zu 1 Jahr vor dem für die Analyse relevanten Datenschnitt (30.06.2021) insgesamt 424 Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA eingeschlossen [10]. Von 281 Patientinnen und Patienten, bei denen zunächst eine Operation durchgeführt wurde, erhielten 228 (entspricht ca. 81,1 %) im Anschluss eine Chemotherapie. Auch wenn der Auswertung nicht zu entnehmen ist, ob es sich bei diesen Fällen um vollständige Resektionen handelt und trotz der Klassifikation gemäß der 8. Auflage gemäß UICC, liefert diese Analyse den Hinweis, dass der Anteilswert der Patientinnen und Patienten für diesen Schritt auch höher liegen könnte.

### **Zu Schritt 9: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50$ % der Tumorzellen**

Der Anteilswert für eine PD-L1-Expression  $\geq 50$  % basiert ursprünglich auf einer Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC. Die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten in früheren Krankheitsstadien ist daher mit Unsicherheit behaftet.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht mit Verweis auf Angaben des RKI [29] von steigenden Erkrankungsraten bei Frauen und sinkenden Erkrankungsraten bei Männern aus. Unter Berücksichtigung dieser Annahme und dem in Abschnitt II 1.3.3 beschriebenen Vorgehen schätzt der pU für das Jahr 2027 eine Anzahl von 725 bis 850 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Berücksichtigung des GKV-Anteils).

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie   | Bezeichnung der Patientengruppe  | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar  |
|---|--|--|--|
| Atezolizumab  | Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung | 592–688  | Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt liegt die vom pU geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Für die Obergrenze können sich unter Berücksichtigung ergänzender und zum Teil aktuellerer Quellen auch höhere Patientenzahlen ergeben.. |
| a. Angabe des pU<br>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer |  |  |  |

## **II 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 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten nicht bezifferbar sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zum beobachtenden Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Gemäß Fachinformation [1] beträgt die Behandlungsdauer für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet 1 Jahr, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Eine Behandlungsdauer von über 1 Jahr wurde nicht untersucht [1]. Für Atezolizumab geht der pU von einem Behandlungsmodus mit 1200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen aus und setzt für die Kostenberechnung eine Anzahl von 17,4 Behandlungstagen pro Jahr an. Gemäß Fachinformation sind auch abweichende Behandlungsmodi möglich [1]. Demnach kann Atezolizumab sowohl in einer höheren Frequenz mit geringerer Dosierung (840 mg alle 2 Wochen) als auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (1680 mg alle 4 Wochen) verabreicht werden.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben zum Verbrauch von Atezolizumab entsprechen der Fachinformation [1].

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Atezolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2022 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt für Atezolizumab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß Fachinformation [1] fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter und die Kosten der Infusionstherapie.

Der pU berücksichtigt für Atezolizumab die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern korrekt gemäß Hilfstaxe.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Atezolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 69 375,02 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus plausibel (siehe Abschnitt II 2.1). Bei Veranschlagung alternativer Behandlungsmodi ergeben sich höhere Arzneimittelkosten und je nach Behandlungsmodus geringere bzw. höhere Kosten gemäß Hilfstaxe. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen 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-therapie-kosten in € <sup>a</sup> | Kommentar  |
|---|--|--------------------------------------|---|--|--|--|
| Atezolizumab  | Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung | 68 139,62                            | 0   | 1235,40  | 69 375,02                                | Die angegebenen Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.<br>Bei Veranschlagung der anderen Behandlungsmodi fallen höhere Arzneimittelkosten und je nach Behandlungsmodus geringere bzw. höhere Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. |
| beobachtendes Abwarten  |  | nicht bezifferbar                    |   |  |  | Die Kosten sind nicht bezifferbar.   |
| <p>a. Angaben des pU<br/>           ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |  |                                      |   |  |  |  |

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass der Einsatz von Atezolizumab durch Vor- oder Begleiterkrankungen sowie Patienten- bzw. Arztpräferenzen für alternative Therapien eingeschränkt werden kann. Zudem erwartet er, dass Atezolizumab überwiegend im ambulanten Bereich angewendet wird.

### II 3 Literatur

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

1. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq 840 mg/ 1.200 mg [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Journal of thoracic oncology 2007; 2(8): 706-714.  
<https://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a> T4 - Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile).
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2018) [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1648554604429&acceptcookies=false#abreadcrumbY3>.
5. Eberle A, Jansen L, Castro F et al. Lung cancer survival in Germany. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2015; 90(3): 528-533.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.007> T4 - A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients.
6. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation [unveröffentlicht]. 2016.
7. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2018: Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016 [online]. 2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
8. Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA et al. Association of Pathologic Nodal Staging Quality With Survival Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Resection With Curative Intent. JAMA oncology 2018; 4(1): 80-87.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2993>.
9. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP et al. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. Journal of thoracic oncology 2016; 11(1): e5-16.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.08.002>.

10. AIO, AIO-Studien-gGmbH, iOmedico. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III; Interim analysis 2021 [unveröffentlicht]. 2021.
11. Buck PO, Saverno KR, Miller PJE et al. Treatment Patterns and Health Resource Utilization Among Patients Diagnosed With Early Stage Resected Non-Small Cell Lung Cancer at US Community Oncology Practices. *Clinical lung cancer* 2015; 16(6): 486-495. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2014.12.010>.
12. Chouaid C, Danson S, Andreas S et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2018; 124: 310-316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.042>.
13. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2021; 152: 174-184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
14. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC cancer* 2018; 18(1): 135. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4032-3>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie [online]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-701\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL) [online]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-628\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie [online]. 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20\\_AM-RL-XII\\_Cemiplimab\\_D-705\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-705_TrG.pdf).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 13.09.2022]. 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).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) [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).

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL) [online]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8040/2021-11-19\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-671\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8040/2021-11-19_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-671_TrG.pdf).
21. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/278/#tab/dossier>.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(19): 1823-1833. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).
24. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage; Durchschnittliche Bevölkerung 2020: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht; Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1648558765666&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0040&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumbY3>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tepotinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-30\\_tepotinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-30_tepotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
26. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland; 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/Forschung\\_mit\\_Krebsregisterdaten/Bundesweite\\_Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige\\_Auswertungen/7\\_BOQK\\_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2OccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPllnkW6nVKQ8k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpIFbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D](https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/7_BOQK_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2OccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPllnkW6nVKQ8k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpIFbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D).
27. Blum T, Kleihues van Tol K. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom; Krebsregisterdaten zeigen Versorgung [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_qk\\_2020/8\\_boqk\\_2020\\_lunge.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf).

28. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2022; Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren; Auditjahr 2021 / Kennzahlenjahr 2020 [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2022]. URL:  
[https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren\\_lungenkrebs\\_2022-A1\\_220601.pdf&cid=105102](https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2022-A1_220601.pdf&cid=105102).
29. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 13.11.2020]. URL:  
<https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.