

Atezolizumab (NSCLC, adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal progress bar composed of 18 rectangular segments. The first 15 segments are light grey, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the dark blue segment.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-102

Version: 1.0

Stand: 18.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1905

DOI: 10.60584/A24-102

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.09.2024

Interne Projektnummer

A24-102

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-102>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-102>.

Schlagwörter

Atezolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02486718

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf

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

- Jonas Goretzko
- Anna-Katharina Barnert
- Katharina Frangen
- Charlotte Guddat
- Simone Heß
- Maximilian Kind
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz

Inhaltsverzeichnis

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

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 27.09.2024 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.07.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit aktualisiertem Beschluss vom 17.08.2023 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2024 aus [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Atezolizumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Atezolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da Daten aus der präspezifizierten finalen Analyse des krankheitsfreien Überlebens in der Studie IMpower010 zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht vorlagen [2].

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.

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.

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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 [3]). 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“. 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
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.35
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.35
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.38
I 4.3 Ergebnisse	I.39
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.43
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.45
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.45
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.47
I 6 Literatur	I.50
I Anhang A Suchstrategien.....	I.53
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.54
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.55
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.59

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab.....	I.7
Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab.....	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich Atezolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC	I.19
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	I.25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	I.26
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC	I.29
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC	I.30
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	I.33
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC	I.36
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	I.38
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	I.40
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	I.41
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.46
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	I.48
Tabelle 19: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.49
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC	I.56
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC	I.57
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC.....	I.57

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC I.58

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie IMpower010 (Datenschnitt 26.01.2024).....	I.54
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der Studie IMpower010 (Datenschnitt 26.01.2024).....	I.54

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung)
BSC	Best supportive Care
CRISP	Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-small Cell Lung Carcinoma Patients
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
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	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)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
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 27.09.2024 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.07.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G BA mit aktualisiertem Beschluss vom 17.08.2023 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2024 aus.

Die Befristung erfolgte, da Daten aus der präspezifizierten finalen Analyse des krankheitsfreien Überlebens in der Studie IMpower010 zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht vorlagen.

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-Lymphom-kinase(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 ^a
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
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Abweichend vom G-BA benennt der pU zusätzlich zu beobachtendem Abwarten auch Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, bleibt aber ohne Konsequenz, da er sowohl Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als auch gegenüber Pembrolizumab vorlegt. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt ausschließlich gegenüber 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.

Studienpool und Studiendesign

Studie IMpower010

Bei der Studie IMpower010 handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische, randomisierte 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 ≥ 28 Tage und ≤ 84 Tage vor Einschluss in die Rekrutierungsphase der Studie 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird analog zum Vorgehen des pU der aktuelle 3. Datenschnitt vom 26.01.2024, der für die finale Analyse zum DFS präspezifiziert war, herangezogen.

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 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. Das Untersuchungsregime in der Studie IMpower010 wird grundsätzlich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Limitationen der Studie IMpower010

Verschiebungen in der Stadieneinteilung infolge der Aktualisierung der TNM-Klassifikation

Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMpower010 erfolgte auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Im vorherigen Verfahren nahm der pU 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. Laut pU konnten nicht alle Tumorbeschreibungen exakt neu zugeordnet werden, weshalb die genaue Bestimmung des Anteils der betroffenen Patientinnen und Patienten nicht möglich war. Der pU reicht im aktuellen Verfahren Angaben dazu nach, aus denen hervorgeht, dass maximal 11 % oder 13 % (diskrepante Daten) der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation nach der aktuellen 8. Auflage der UICC/AJCC-Kriterien dem Stadium IIIB zuzuordnen sind und damit nicht mehr von der vorliegenden Fragestellung umfasst wären. Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium IB legt der pU nicht vor.

Es bestehen Unsicherheiten darüber, ob Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen wurden

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.

Daten zum zeitlichen Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie

Es lagen, abweichend von der Empfehlung der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, bei ca. 35 % der Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation der Studie IMpower010 mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie. Der pU legt Subgruppenanalysen für das Merkmal zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS vor. Es zeigt sich jeweils keine statistisch signifikante Effektmodifikation. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen die adjuvante Chemotherapie ≤ 60 Tage leitliniengerecht nach Tumorresektion begonnen wurde zeigen sich jedoch ausgeprägtere Effekte im Vergleich mit der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie lagen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMpower010 als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Rezidive wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird aufgrund von Unsicherheiten bei den verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs sowie zu den weiteren spezifischen UEs Fieber (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) wird jeweils als hoch bewertet. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus unterschiedlichen, potenziell informativen Gründen vor.

Bei den spezifischen UEs, die nicht schwerwiegend oder schwer sind, liegt als weiterer Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vor. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs ist dies der alleinige Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial.

Auf Basis der Informationen aus der Studie IMpower010 lassen sich aufgrund der oben beschriebenen Limitationen der Studie maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber BSC. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)

Für die Endpunkte Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben und einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive.

Demgegenüber stehen für einige Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß. Die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte in den Endpunkten

Gesamtüberleben und Rezidive nicht gänzlich infrage. Zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten kann keine Aussage getroffen werden, da diese Endpunkte in der Studie IMpower010 nicht erhoben wurden. Zudem fehlen geeignete Auswertungen zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs.

Zusammenfassend gibt es für 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 zur adjuvanten Behandlung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. 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 ^a
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
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Abweichend vom G-BA benennt der pU zusätzlich zu beobachtendem Abwarten auch Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, bleibt aber ohne Konsequenz, da er sowohl Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als auch gegenüber Pembrolizumab vorlegt (siehe Kapitel I 3). Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt ausschließlich gegenüber 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:

- Studienlisten zu Atezolizumab (Stand zum 13.08.2024)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 12.08.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Atezolizumab (letzte Suche am 19.08.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Atezolizumab (letzte Suche am 13.08.2024)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.08.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.08.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.08.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 15.10.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Wie in Kapitel I 2 beschrieben, benennt der pU auch Pembrolizumab als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU identifiziert im Rahmen seiner Informationsbeschaffung zu Pembrolizumab die RCT KEYNOTE-091 [4]. Diese zieht er für einen indirekten Vergleich von Atezolizumab (RCT IMpower010, siehe Abschnitt I 3.1) gegenüber Pembrolizumab heran. Auf eine Vollständigkeitsprüfung der Recherche des pU zu RCTs mit Pembrolizumab wurde verzichtet, da Pembrolizumab kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist (siehe Kapitel I 2). Für die vorliegende Fragestellung ist die Studie KEYNOTE-091 daher nicht relevant, der indirekte Vergleich wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich Atezolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
GO29527 (IMpower010 ^d)	ja	ja	nein	ja [5,6]	ja [7,8]	ja [9-15]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IMpower010	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB – IIIA^b ▪ nach vollständiger Tumorresektion^c und anschließender adjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie^{d, e} ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Atezolizumab (N = 507) BSC (N = 498) davon relevante Teilpopulation ^f : Atezolizumab (n = 106) BSC (n = 103)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 28 Tage ▪ Behandlung: Atezolizumab für 16 Zyklen oder bis Krankheitsprogression, nicht akzeptable Toxizität oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder der Patientin / des Patienten ▪ Beobachtung^g: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Loss to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende 	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 10/2015–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 21.01.2021^h ▪ 18.04.2022ⁱ ▪ 26.01.2024^j 	primär: krankheitsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<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 ≥ 28 Tage und ≤ 84 Tage nach Tumorresektion (gemäß Studienprotokoll Version 1 [01.04.2015] ≥ 42 Tage und ≤ 84 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 Fließtext unten). 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 ≥ 50 % der Tumorzellen, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Fusion</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. Interimsanalyse des krankheitsfreien Überlebens nach 193 Ereignissen (geplant nach etwa 190 Ereignissen) in der Population von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 1 % der Tumorzellen</p> <p>i. Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 251 Ereignissen (geplant nach etwa 254 Ereignissen) in der Gesamtpopulation</p> <p>j. finaler Datenschnitt des krankheitsfreien Überlebens nach 240 Ereignissen (geplant nach etwa 237 Ereignissen) in der Population von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 1 % der Tumorzellen und Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 316 Ereignissen in der Gesamtpopulation</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. ^{a, b} (maximal 16 Zyklen)	BSC ^b
Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassung erlaubt; Unterbrechung bis 105 Tage bei Nebenwirkungen erlaubt^c 		
Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ chirurgische Kompletresektion des NSCLC ≥ 28 Tage und ≤ 84 Tage^d vor Studieneinschluss ▪ adjuvante cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie nach prüfärztlicher Wahl für bis zu 4 Zyklen 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige systemische Chemotherapie^e ▪ hormonelle Krebstherapie oder Bestrahlung innerhalb von 5 Jahren vor Studieneinschluss ▪ andere Prüfpräparate innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss ▪ CD137 Agonisten oder Immuncheckpoint-Inhibitoren, anti-PD-1 und anti-PD-L1 therapeutische Antikörper ▪ Antibiotika innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung ▪ systemische immunstimulatorische Wirkstoffe innerhalb von 4 Wochen^f vor Randomisierung ▪ systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung^g 		
Prämedikation <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminika (ab Zyklus 2) 		
Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ▪ niedrig-dosierte Kortikosteroide bei orthostatischer Hypotonie oder Nebennierenrindeninsuffizienz 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien inklusive Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie, Prüfpräparate und Phytotherapie ▪ Steroide zur Prämedikation bei Patientinnen und Patienten, bei denen CT-Kontrastmittel kontraindiziert sind 		

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 (± 15) Minuten verabreicht. Sofern keine infusionsbedingten Reaktionen auftraten, wurden nachfolgende Dosen über 30 (± 10) Minuten verabreicht. Bei Auftreten einer infusionsbedingten Reaktion musste die nachfolgende Dosis über 60 (± 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 Prüflintervention 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] ≥ 42 Tage und ≤ 84 Tage</p> <p>e. ausgenommen kurative Behandlung von Krebserkrankungen im Frühstadium, wenn die letzte Dosis > 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 (≤ 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>	

Design der Studie IMpower010

Bei der Studie IMpower010 handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische, randomisierte 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 ≥ 28 Tage und ≤ 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 [16]. 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 3 Datenschnitte vor:

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

- 26. Januar 2024 (präspezifizierte finale Analyse zum DFS, geplant nach ca. 237 Ereignissen bei Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 %)

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der aktuelle 3. Datenschnitt vom 26.01.2024 relevant. Dieser wird analog zum Vorgehen des pU für die Nutzenbewertung herangezogen und im Folgenden dargestellt. Gemäß Studienprotokoll sind im Studienverlauf noch 2 weitere Interimsanalysen zum Gesamtüberleben vorgesehen. Die Studie endet mit der präspezifizierten finalen Analyse zum Gesamtüberleben nach ca. 564 Ereignissen in der Gesamtpopulation.

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 ≥ 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 [17,18], das Untersuchungsregime in der Studie IMpower010 wird jedoch grundsätzlich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Limitationen der Studie IMpower010

Verschiebungen in der Stadieneinteilung infolge der Aktualisierung der TNM-Klassifikation

Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMpower010 erfolgte auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Im vorherigen Verfahren nahm der pU 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. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die durch die Einteilung nach aktueller TNM-Klassifikation nicht mehr von der Fragestellung umfasst wäre, wurde im vorangegangenen Verfahren anhand der vorgelegten Daten auf maximal 19,1 % geschätzt und

umfasste Patientinnen und Patienten im Stadium Ib und IIIB gemäß 8. Auflage. Allerdings konnten laut pU nicht alle Tumorbeschreibungen exakt neu zugeordnet werden, weshalb die genaue Bestimmung des Anteils der betroffenen Patientinnen und Patienten nicht möglich war [14].

Der pU legt im aktuellen Verfahren Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation nach der aktuellen 8. Auflage der UICC/AJCC-Kriterien dem Stadium IIIB zuzuordnen sind und damit nicht mehr von der vorliegenden Fragestellung umfasst wären. Zu den Patientinnen und Patienten im Stadium IB legt er keine Informationen vor. Er unterscheidet zwischen Patientinnen und Patienten, die sicher dem Stadium IIIB (8. Auflage) zuzuordnen sind und denen, bei denen eine Zuteilung aufgrund fehlender Informationen nicht sicher erfolgen kann. Die im Dossier vorgelegten Angaben sind diskrepant. In Modul 4 gibt der pU an, dass maximal 24 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (entsprechend 11 %) dem Stadium IIIB zuzuordnen sind. Er verweist dabei auf eine tabellarische Übersicht in Modul 4 Anhang 4-G2. Aus dieser Tabelle geht jedoch hervor, dass maximal 27 Patientinnen und Patienten dem Stadium IIIB zuzuordnen sind (entsprechend 13 %). Von diesen 27 Patientinnen und Patienten befinden sich 18 sicher und 9 potenziell in Stadium IIIB.

Sensitivitätsanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten, in denen diese Patientinnen und Patienten nicht eingehen legt der pU nicht vor.

Es bestehen Unsicherheiten darüber, ob Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen wurden

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. Im Stellungnahmeverfahren zu A22-67 verwies der pU darauf, dass vor Einschluss in die Studie IMpower010 alle Patientinnen und Patienten eine Schädelbildgebung erhielten, ihm aber keine konkreten Informationen zu den verwendeten Bildgebungen vorliegen [19]. Die Unsicherheit bezüglich des Einschusses von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen besteht somit weiterhin.

Daten zum zeitlichen Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie

Im vorherigen Verfahren wurde angemerkt, dass abweichend von der Empfehlung der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [17] bei ca.

35 % der Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation der Studie IMpower010 mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie lagen. Im aktuellen Dossier legt der pU Subgruppenanalysen für den 3. Datenschnitt vom 26.01.2024 vor. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen fehlen diese Subgruppenanalysen.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS zeigt sich auch im aktuellen Datenschnitt jeweils keine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen die adjuvante Chemotherapie ≤ 60 Tage leitliniengerecht nach Tumorresektion begonnen wurde zeigen sich jedoch ausgeprägtere Effekte im Vergleich mit der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie lagen. Des Weiteren hatte der pU im vorherigen Verfahren Auswertungen aus dem Clinical-Research-Platform-into-Molecular-Testing,-Treatment-and-Outcome-of-Non-small-Cell-Lung-Carcinoma-Patients(CRISP)-Register vorgelegt, aus denen hervorgeht, dass auch im deutschen Versorgungskontext der zeitliche Abstand zwischen Operation und Chemotherapie von 60 Tagen teilweise überschritten wird [19]. Dies ist allerdings mit 14 % deutlich seltener der Fall als in der Studie IMpower010 mit ca. 35 %.

Zusammenfassung

Die oben genannten Unsicherheiten, speziell bezüglich des Anteils von Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation, die nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst sind, führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit. Damit können auf Basis der Ergebnisse der Studie IMpower010 insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe auch Abschnitt I 4.2).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

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

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation bzw. der letzten Untersuchung im Vergleichsarm (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Atezolizumab N ^a = 106	BSC N ^a = 103
IMpower010		
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 anderer pazifischer 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 (51)
1	40 (38)	49 (48)
2	0 (0)	1 (< 1) ^b
Krankheitsstadium ^c , n (%)		
IIA	31 (29)	33 (32)
IIB	27 (25)	15 (15)
IIIA	48 (45)	55 (53)
Histologie, n (%)		
platteneithelial	47 (44)	45 (44)
nicht-platteneithelial	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 Randomisierung [Monate], MW (SD)	5,6 (1,1)	5,4 (1,3)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Atezolizumab N ^a = 106	BSC N ^a = 103
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)
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 3. Datenschnitt (26.01.2024), n (%) ^d	27 (25 ^e)	27 (26 ^e)
Studienabbruch zum 3. Datenschnitt (26.01.2024), n (%) ^f	34 (32)	51 (50)
<p>a. 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 Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): unerwünschte Ereignisse (19 % vs. < 1 %), Widerruf der Patientin / des Patienten (5 % vs. 2 %), Wiederauftreten der Erkrankung (2 % vs. 22 %). Darüber hinaus haben 2 % vs. 2 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen und 73 % und 72 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Widerruf der Patientin / des Patienten (11 % vs. 8 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 21 % vs. Kontrollarm: 40 %).</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>		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie IMpower010 weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 61 Jahre alt, überwiegend männlich (79 % bzw. 71 %) und mehrheitlich weiß (67 % bzw. 75 %). Im Interventionsarm wiesen 62 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 auf, im Vergleichsarm waren es hingegen mit 51 % etwas weniger.

Die Tumorstadieneinteilung erfolgte in der Studie nach der 7. Edition der UICC/AJCC-Klassifikation und die meisten Patientinnen und Patienten wurden mit Stadium IIIA (45 % bzw. 53 %) in die Studie eingeschlossen. Für 64 % bzw. 66 % der Patientinnen und Patienten betrug die Zeit zwischen Operation und 1. Dosis der adjuvanten Chemotherapie \leq 60 Tage.

Die Therapie mit Atezolizumab im Interventionsarm und BSC im Vergleichsarm wurden etwa gleich häufig abgebrochen (25 % vs. 26 %). Der Hauptgrund für den Therapieabbruch im Interventionsarm waren unerwünschte Ereignisse (UEs), im Vergleichsarm ein Wiederauftreten der Erkrankung.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Atezolizumab	BSC
Dauer Studienphase	N = 106	N = 103
Endpunktkategorie / Endpunkt		
IMpower010		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	68,9 [57,4; 76,2]	65,2 [29,8; 74,3]
Mittelwert (SD)	62,8 (20,5)	53,9 (25,6)
Morbidität (Rezidive)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
UEs und schwere UEs ^{b, c}		
Median [Q1; Q3]	11,3 [11,1; 11,7]	12,0 [11,1; 12,3]
Mittelwert (SD)	9,9 (3,6)	10,8 (3,3)
SUEs und AESIs ^{b, d}		
Median [Q1; Q3]	13,3 [13,0; 13,6]	14,0 [13,1; 14,2]
Mittelwert (SD)	11,8 (3,7)	12,5 (3,6)
<p>a. berechnet als Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes, Todes, Loss to Follow-up, Rückzugs der Einwilligungserklärung oder des Studienabbruchs</p> <p>b. Angaben basierend auf N = 104 (Intervention) vs. N = 101 (Kontrolle) Patientinnen und Patienten</p> <p>c. berechnet als Zeit seit Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes, Todes, Loss to Follow-up, Rückzugs der Einwilligungserklärung, Studienabbruchs, bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie</p> <p>d. berechnet als Zeit seit Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes, Todes, Loss to Follow-up, Rückzugs der Einwilligungserklärung, Studienabbruchs, bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie</p> <p>AESI: adverse events of special interest; BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt) Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Atezolizumab N = 106	BSC N = 103
IMpower010 (Datenschnitt 26.01.2024)		
Patientinnen und Patienten mit Rezidiv	28 (26,4)	47 (45,6)
Patientinnen und Patienten mit Bestrahlung, n (% ^a)	14 (50,0)	24 (51,1)
Gehirn	2 (7,1)	12 (25,5)
Lymphknoten	6 (21,4)	5 (10,6)
Lunge	5 (17,9)	5 (10,6)
Knochen	2 (7,1)	4 (8,5)
andere	0 (0)	1 (2,1)
Patientinnen und Patienten mit Operation, n (% ^a)	5 (17,9)	10 (21,3)
Gehirn	0 (0)	6 (12,8)
Brustwand	1 (3,6)	0 (0)
Lunge	3 (10,7)	3 (6,4)
Lymphknoten	0 (0)	1 (2,1)
andere	1 (3,6)	1 (2,1)
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer systemischen Folgetherapie, n (% ^a)	21 (75,0)	29 (61,7)
Immuncheckpoint-Inhibitor ^b		
Atezolizumab	0 (0)	3 (6,4)
Durvalumab	1 (3,6)	1 (2,1)
Ipilimumab	0 (0)	2 (4,3)
Nivolumab	0 (0)	2 (4,3)
Pembrolizumab	4 (14,3)	15 (31,9)
Carboplatin	13 (46,4)	11 (23,4)
Docetaxel	4 (14,3)	6 (12,8)
Cisplatin	4 (14,3)	6 (12,8)
Gemcitabin	5 (17,9)	4 (8,5)
Pemetrexed	5 (17,9)	5 (10,6)
Paclitaxel	4 (14,3)	3 (6,4)
Ramucirumab	2 (7,1)	1 (2,1)
Etoposid	3 (10,7)	1 (2,1)
Gimeracil/Oteracil Kalium/Tegafur	2 (7,1)	1 (2,1)
Vinorelbin	2 (7,1)	0 (0)
Vinorelbin Tartrat	1 (3,6)	1 (2,1)
Afatinib Dimaleat	1 (3,6)	1 (2,1)
Bevacizumab	0 (0)	3 (6,4)
Crizotinib	1 (3,6)	0 (0)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt) Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Atezolizumab N = 106	BSC N = 103
Epacadostat	0 (0)	1 (2,1)
Gemcitabin Hydrochlorid	0 (0)	2 (4,3)
Nintedanib	0 (0)	1 (2,1)
Osimertinib	0 (0)	2 (4,3)
Paclitaxel Albumin	0 (0)	2 (4,3)
B-RAF Serin-Threonin Kinase (BRAF) Inhibitor	0 (0)	1 (2,1)
Miriplatin	0 (0)	1 (2,1)
Selpercatinib	1 (3,6)	0 (0)

a. eigene Berechnung; bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv
b. Zum Datenschnitt vom 26.01.2024 erhielten maximal 5 (17,9 %) der 28 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Interventionsarm und maximal 23 (48,9 %) der 47 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm einen Immuncheckpoint-Inhibitor im Rahmen der Folgetherapie.
BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Zulassungspopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren (im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem PD-1/PD-L1-Inhibitoren) aufweisen, in der Erstlinie eine systemische Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor oder eine Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie erhalten [17,18]. Diese Empfehlungen beruhen dabei auf Vorteilen im Gesamtüberleben durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (auch in Kombination mit Chemotherapie) im Vergleich zu einer Chemotherapie [17,18]. Die eingesetzten Folgetherapien in der Studie IMpower010 bilden, wie bereits in der vorherigen Nutzenbewertung [14,15] adressiert, den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend ab. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Der pU legt zur relevanten Teilpopulation Angaben zum aktuellen Datenschnitt vom 26.01.2024 zu antineoplastischen Folgetherapien vor. Diese umfassen Bestrahlungen, Operationen und systemische Therapien. Bezogen auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv zeigt sich, dass die Anteile lokaler Verfahren, wie Bestrahlungen (ca. 50 %) und Operationen (ca. 20 %), zwischen den Armen vergleichbar sind. Systemische

Therapien hingegen wurden im Interventionsarm anteilig häufiger als Folgetherapien eingesetzt (75 %) als im Vergleichsarm (62 %). Im Vergleichsarm erhielten somit etwa 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie, im Interventionsarm ca. 25 %. Dieser Anteil änderte sich gegenüber dem vorherigen 2. Datenschnitt nicht maßgeblich. Einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten maximal 23 (49 %) der 47 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm. Insbesondere vor dem Hintergrund des höheren Anteils von Fernrezidiven bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm (39 % vs. 60 %) bleibt offen, warum der Anteil von systemischen Folgetherapien im Vergleichsarm geringer ist als im Interventionsarm. Angaben dazu, wie sich die lokalen Verfahren und systemischen Therapien jeweils auf die Art der Rezidive verteilen, legt der pU nicht vor.

Zwar ist es möglich, dass (wie vom pU im vorherigen Verfahren beschrieben) auch bei Patientinnen und Patienten mit einzelnen Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder Strahlentherapie angezeigt ist, jedoch ist im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung davon auszugehen, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Indikation für eine systemische Folgetherapie – mit leitlinienkonformem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie – besteht. Der im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext nur geringe Anteil der eingesetzten Immuncheckpoint-Inhibitoren kann dabei möglicherweise in der unterschiedlichen länderspezifischen Verfügbarkeit der Wirkstoffe in den jeweiligen Studienzentren liegen.

Der pU gibt außerdem an, dass sich bei Auftreten eines Rezidivs auch der Mutationsstatus verändern kann. Somit kann auch der Einsatz von molekular-zielgerichteten Therapien angezeigt sein. Der pU macht im Dossier Angaben zur 1. verabreichten systemischen Folgetherapie. Demnach erhielten 5 % der Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Folgetherapie im Interventionsarm und 14 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine zielgerichtete Therapie als 1. systemische Folgetherapie. Selbst unter Berücksichtigung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der 1. systemischen Folgetherapie eine zielgerichtete Therapie erhalten haben, haben somit ca. 50 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keinen Immuncheckpoint-Inhibitor im Rahmen der 1. Folgetherapie erhalten. Der Einsatz zielgerichteter Therapien im Rezidiv löst die Unsicherheiten in Bezug auf den nur geringen Anteil von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Vergleichsarm somit nicht auf. Entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien ist demnach davon auszugehen, dass für nahezu alle Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, speziell bei Vorliegen von Fernmetastasen, im Vergleichsarm in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie IMpower010 eine Folgetherapie unter Verwendung eines Immuncheckpoint-Inhibitors angezeigt gewesen wäre.

Auf Basis der vorliegenden Angaben muss somit insgesamt 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 [18]. 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.

In der Gesamtschau werden die beschriebenen Mängel bei den verabreichten Folgetherapien in der Studie IMpower010 weiterhin als schwerwiegend eingeschätzt. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IMpower010	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMpower010 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU begründet die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext indem er die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie IMpower010 mit Daten aus dem deutschen Krebsregister CRISP und dem Tumorregister

Lungenkarzinom vergleicht. Der pU weist darauf hin, dass mehr als 70 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation Kaukasier seien und mit einem mittleren Alter von 61 Jahren nur leicht jünger seien als die Patientinnen und Patienten aus den Registern (circa 67 und 63 Jahre). Die Geschlechterverteilung, der Anteil von Nie-Rauchern und die Verteilung der Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) seien zudem vergleichbar mit den Registerdaten. Darüber hinaus sei die prozentuale Verteilung bezüglich des operativen Vorgehens in der Zulassungspopulation vergleichbar zu Daten des CRISP-Registers. Ein genauer Vergleich der prozentualen Aufteilung der Stadien zu den Daten des CRISP-Registers sei aufgrund der Verschiebungen zwischen UICC 7 und UICC 8 nicht möglich. Bezogen auf den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit ECOG 0 oder 1, den Anteil an Patientinnen und Patienten, die 4 Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie erhielten und den Einsatz von Vinorelbin als häufigstem Kombinationspartner entspräche die Studie IMpower010 den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie. Der Zeitraum von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie entspräche mehrheitlich (65 %) den Empfehlungen der S3-Leitlinien, wonach eine adjuvante Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion begonnen werden soll. Der Anteil von Patientinnen und Patienten, bei denen die adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie nach mehr als 60 Tagen seit Operation durchgeführt wurde, sei darüber hinaus zwischen den Armen vergleichbar, weshalb nicht davon ausgegangen werde, dass dies den Effekt von Atezolizumab einseitig beeinflusst oder bevorteilt hätte. Auch zeige sich weder beim Gesamtüberleben noch beim krankheitsfreien Überleben eine Effektmodifikation für das Merkmal (≤ 60 Tage vs. > 60 Tage).

Zusammenfassend erachtet der pU die Patientinnen und Patienten der Studie IMpower010 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien als dem deutschen Versorgungskontext entsprechend.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 3.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

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

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und schwere UEs	Weitere spezifische UEs ^c
IMpower010	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^e	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben; umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, neuer primärer Lungenkrebs sowie Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs).</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet setzt sich aus einer Phase des krankheitsfreien Überlebens bis zum Auftreten eines Rezidivs und dem anschließenden Stadium des fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC zusammen.

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 [20-22]. 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.

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, werden für die Studie IMpower010 gravierende Mängel bezüglich der im Vergleichsarm eingesetzten Folgetherapien gesehen. Aufgrund der Größe des Effekts beim Endpunkt Gesamtüberleben wird dieser dennoch als eingeschränkt

interpretierbar eingeschätzt, wenn auch das Ausmaß aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten als nicht quantifizierbar eingeschätzt wird.

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten Tod (ohne vorheriges Rezidiv), lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, Fernrezidiv und neuer primärer Lungenkrebs. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen Rezidivrate (Eintreten eines Ereignisses) und krankheitsfreies Überleben (Zeit bis zum Ereignis) dargestellt. Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

In der unverblindeten Studie IMpower010 wurde das krankheitsfreie Überleben durch die Prüferinnen und Prüfer bewertet. Im Verlauf der Studie wurde mit der Studienprotokollversion 9 die Möglichkeit einer retrospektiven zentralen, verblindeten Beurteilung (BICR, blinded independent central review) durch eine unabhängige Prüfeinrichtung (IRF, independent review facility) eingeführt. Diese zentrale Beurteilung basiert laut pU auf Bildgebungsdaten und weiteren klinischen Daten und lag zum aktuellen Datenschnitt vom 26.01.2024 für etwa 94 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation vor. Die vom pU vorgelegte Auswertung zum krankheitsfreien Überleben gemäß BICR beinhaltet jedoch zum einen keine Auflistung der einzelnen qualifizierenden Ereignisse. Zum anderen gehen nicht alle Patientinnen und Patienten in diese Auswertung ein, was die Interpretierbarkeit dieser Auswertung weiter einschränkt. Auf Basis der vorliegenden Auswertungen zeigen sich für das krankheitsfreie Überleben jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen der Bewertung durch die Prüferinnen und Prüfer und dem BICR. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die präspezifizierten Auswertungen gemäß Prüferin / Prüfer herangezogen. Auf eine Darstellung der Auswertungen gemäß BICR wird verzichtet.

Anmerkungen zu den immunvermittelten UEs

Der pU legt für immunvermittelte UEs (UEs, schwerwiegende UEs, schwere UEs) keine zusammenfassende Analyse der immunvermittelten Ereignisse vor. Stattdessen stellt er in Modul 4 A im Rahmen der Auswertungen der spezifischen UEs von besonderem Interesse lediglich Ergebnisse für einzelne Kategorien der immunvermittelten UEs dar. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet, die immunvermittelten UEs umfassend abzubilden. Ereignisse, die den immunvermittelten UEs zuzuordnen sind, werden allerdings über die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs; siehe Ergebnisse in Abschnitt I 4.3 und I Anhang C) erfasst.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immунvermittelte SUEs und schwere UEs	Weitere spezifische UEs ^c
IMpower010	N	H ^d	N	– ^e	H ^f	H ^f	H ^g	– ^h	H ^{f, g}
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben; umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, neuer primärer Lungenkrebs sowie Tod ohne Rezidiv</p> <p>b Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs).</p> <p>d. Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>e. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>f. unvollständig beobachtete Patientinnen und Patienten aufgrund von deutlich unterschiedlichen Gründen für den Therapieabbruch</p> <p>g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch bzw. subjektiver Endpunkterhebung bei weiteren spezifischen UEs auf UE-Ebene</p> <p>h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird aufgrund von Unsicherheiten bei den verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm (siehe Abschnitt I 3.2) als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs sowie zu den weiteren spezifischen UEs Fieber (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs) sowie Infektionen und parasitäre

Erkrankungen (SOC, SUEs) wird jeweils als hoch bewertet. Zwar sind die medianen Behandlungsdauern in beiden Behandlungsarmen jeweils ähnlich (siehe Tabelle 10), jedoch zeigen sich deutliche Unterschiede in den Gründen für den Therapieabbruch. Im Interventionsarm haben 19 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung aufgrund von UEs vorzeitig beendet, während dies im Vergleichsarm < 1 % waren. Demgegenüber beendeten aufgrund des Wiederauftretens der Erkrankung im Interventionsarm 2 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung, im Vergleichsarm waren dies 22 %. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen daher aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus unterschiedlichen, potenziell informativen Gründen vor.

Bei den spezifischen UEs, die nicht schwerwiegend oder schwer sind, liegt als weiterer Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vor. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs ist dies der alleinige Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Unsicherheiten eingeschränkt. Dies ist insbesondere durch den Anteil der Patientinnen und Patienten begründet, die nicht mehr von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Insgesamt können daher für die Ergebnisse zu allen dargestellten Endpunkten maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Atezolizumab mit BSC zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der Studie IMpower010 sind in I Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab vs. BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMpower010 (Datenschnitt 26.01.2024)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	106	n. e. 22 (20,8)	103	87,1 [72,0; n. e.] 41 (39,8)	0,47 [0,28; 0,80]; 0,005
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate	106	– 34 (32,1)	103	– 55 (53,4)	RR: 0,61 [0,44; 0,84]; 0,002 ^b
lokales Rezidiv	106	– 4 (3,8 ^c)	103	– 8 (7,8 ^c)	–
regionäres Rezidiv	106	– 12 (11,3 ^c)	103	– 8 (7,8 ^c)	–
Fernrezidiv ^d	106	– 11 (10,4 ^c)	103	– 28 (27,2 ^c)	–
neuer primärer Lungenkrebs	106	– 1 (0,9 ^c)	103	– 3 (2,9 ^c)	–
Tod ohne Rezidiv	106	– 6 (5,7)	103	– 8 (7,8)	–
krankheitsfreies Überleben	106	n. e. 34 (32,1)	103	42,9 [32,0; n. b.] 55 (53,4)	0,52 [0,33; 0,80]; 0,003
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Endpunkt nicht erhoben		
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium					
b. RR, KI und p-Wert: Log-Binomial-Modell; adjustiert bezüglich Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium					
c. eigene Berechnung					
d. davon hatten 1 bzw. 11 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm ZNS-Rezidive					
BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentralnervensystem					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab vs. BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
IMpower010 (Datenschnitt 26.01.2024)					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	104	99 (95,2)	101	71 (70,3)	–
SUEs	104	16 (15,4)	101	4 (4,0)	3,88 [1,34; 11,22]; 0,006
schwere UEs ^b	104	21 (20,2)	101	11 (10,9)	1,85 [0,94; 3,65]; 0,070
Abbruch wegen UEs	104	20 (19,2)	101	0 ^c (0)	39,83 [2,44; 649,84]; < 0,001
Immunvermittelte UEs (SUEs, schwere UEs)			keine geeigneten Daten ^d		
Fieber (PT, UEs)	104	11 (10,6)	101	0 (0)	22,34 [1,33; 374,20]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	104	36 (34,6)	101	6 (5,9)	5,83 [2,57; 13,23]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	104	7 (6,7)	101	0 (0)	– ^e ; 0,008
<p>a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach [23]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c. Darstellung aus Modul 4 A des pU übernommen. Abbruch bezieht sich auf die Behandlung mit Atezolizumab. Im Vergleichsarm hatte 1 Patientin / Patient die Therapie BSC abgebrochen. Es ist unklar, welche supportive Maßnahme genau abgebrochen wurde.</p> <p>d. zur Begründung siehe Fließtext</p> <p>e. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ und zudem Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Wie in Abschnitt 14.2 beschrieben, bestehen Unsicherheiten, die sich auf die Ergebnissicherheit auswirken. Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber BSC. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)

Für die Endpunkte Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

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

Für das Merkmal Tumorstadium legt der pU nur Analysen entsprechend der Stadieneinteilung auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC vor. Wie beschrieben, ändert sich die Einteilung nach Überführung entsprechend der aktuell gültigen 8. Auflage teilweise. Für potenzielle Effektmodifikationen anhand der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC kann somit keine Aussage getroffen werden, näherungsweise werden daher die Subgruppenanalysen nach der 7. Auflage betrachtet.

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

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

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurde eine eigene Testung auf Interaktion mittels Q-Test bezogen auf das relative Risiko (RR) vorgenommen.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den Endpunkt Rezidive ein.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da 52 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt haben, einen CTCAE-Grad ≥ 3 hatten.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 87,1 Monate HR: 0,47 [0,28; 0,80]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
Morbidität		
Rezidive Rezidivrate	32,1 % vs. 53,4 % RR: 0,61 [0,44; 0,84]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
krankheitsfreies Überleben	n. e. vs. 42,9 Monate HR: 0,52 [0,33; 0,80]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	15,4 % vs. 4,0 % RR: 3,88 [1,34; 11,22]; RR: 0,26 [0,09; 0,74] ^d ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs	20,2 % vs. 10,9 % RR: 1,85 [0,94; 3,65]; RR: 0,54 [0,27; 1,06] ^d ; p = 0,070 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs ^e	19,2 % vs. 0 % RR: 39,83 [2,44; 649,84]; RR: 0,03 [0,00; 0,41] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
immunvermittelte SUEs und schwere UEs	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Fieber (UEs)	10,6 % vs. 0 % RR: 22,34 [1,33; 374,20]; RR: 0,04 [0,00; 0,75] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	34,6 % vs. 5,9 % RR: 5,83 [2,57; 13,23]; RR: 0,17 [0,08; 0,39] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	6,7 % vs. 0 % RR: - ^f ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 und I 4.2
d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
e. Zuordnung zur Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, da 52,4 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt haben, einen CTCAE-Grad ≥ 3 hatten.
f. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ und zudem Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der relevanten Studie nicht erhoben. Es liegen keine geeigneten Daten zu den Endpunkten zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben und einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive.

Demgegenüber stehen für einige Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß. Die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive nicht gänzlich infrage. Zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen

Lebensqualität der Patientinnen und Patienten kann keine Aussage getroffen werden, da diese Endpunkte in der Studie IMpower010 nicht erhoben wurden. Zudem fehlen geeignete Auswertungen zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs.

Zusammenfassend gibt es für 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 zur adjuvanten Behandlung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression \geq 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 07.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6132/2023-08-17_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression \geq 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 07.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9722/2023-08-17_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Merck Sharp & Dohme. ClinicalTrials.gov: NCT02504372. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091) (PEARLS) [online]. 2024. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02504372?term=KEYNOTE091&rank=1>.
5. 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-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer; Report No. 1106726; study GO29527 (IMpower010); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
6. 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-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer; Report No. 129498; study GO29527 (IMpower010); Update Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.

7. Hoffmann-La Roche. Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010] [online]. 2024 [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02486718>.
8. 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–IIIA Non–Small Cell Lung Cancer [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003205-15.
9. Felip E, Altorki N, Zhou C et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10308): 1344-1357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5).
10. Felip E, Altorki N, Zhou C et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol* 2023; 34(10): 907-919. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.001>.
11. Felip E, Altorki N, Zhou C et al. Erratum: Department of Error (The Lancet (2021) 398(10308) (1344-1357), (S0140673621020985), (10.1016/S0140-6736(21)02098-5)). *Lancet* 2021; 398(10312): 1686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02135-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02135-8).
12. Kenmotsu H, Sugawara S, Watanabe Y et al. Adjuvant atezolizumab in Japanese patients with resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (IMpower010). *Cancer Sci* 2022; 113(12): 4327-4338. <https://doi.org/10.1111/cas.15564>.
13. Lee JM, Vallieres E, Ding B et al. Safety of adjuvant atezolizumab after pneumonectomy/bilobectomy in stage II–IIIA non-small cell lung cancer in the randomized phase III IMpower010 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.01.012>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-67_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Addendum zum Auftrag A22-67 (Dossierbewertung) [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-124_atezolizumab_addendum-zum-auftrag-a22-67_v1-0.pdf.

16. Roche Registration. Tecentriq 840 mg / 1200 mg [online]. 2024 [Zugriff: 11.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
18. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2022 [Zugriff: 25.06.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0E6ZAG>.
19. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1435: Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) [online]. 2022 [Zugriff: 25.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9303/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_ZD.pdf.
20. 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://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8084>.
21. 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://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101505>.
22. 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://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.6056>.
23. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Atezolizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Non-small Cell Lung Cancer OR NSCLC) [Condition/disease] AND (atezolizumab OR MPDL-3280a OR RG-7446) [Intervention/treatment] / Phase: 2, 3, 4 / Interventional studies

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
lung [Contain all of these terms] / atezolizumab, MPDL-3280a, MPDL3280a, RG-7446, RG7446 [Contain any of these terms] NSCLC [Contain all of these terms] / atezolizumab, MPDL-3280a, MPDL3280a, RG-7446, RG7446 [Contain any of these terms]

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 104	BSC N = 101
IMpower010 (Datenschnitt 26.01.2024)		
Gesamtrate UEs	99 (95,2)	71 (70,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (11,5)	7 (6,9)
Endokrine Erkrankungen	17 (16,3)	2 (2,0)
Hypothyreose	11 (10,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (22,1)	12 (11,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (24,0)	12 (11,9)
Pyrexia	11 (10,6)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (43,3)	35 (34,7)
Nasopharyngitis	8 (7,7)	13 (12,9)
Untersuchungen	34 (32,7)	9 (8,9)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	20 (19,2)	12 (11,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31 (29,8)	17 (16,8)
Arthralgie	13 (12,5)	5 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (25,0)	23 (22,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (29,8)	20 (19,8)
Husten	15 (14,4)	10 (9,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	36 (34,6)	6 (5,9)
Pruritus	12 (11,5)	2 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 Anhang 4-G2 übernommen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 104	BSC N = 101
IMpower010 (Datenschnitt 26.01.2024)		
Gesamtrate SUEs	16 (15,4)	4 (4,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (6,7)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 Anhang 4-G2 übernommen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 104	BSC N = 101
IMpower010 (Datenschnitt 26.01.2024)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^b	21 (20,2)	11 (10,9)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. BSC

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 104	BSC N = 101
IMpower010 (Datenschnitt 26.01.2024)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	20 (19,2)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1,0)	0 (0)
Sarcoidosis of lymph node ^b	1 (1,0)	0 (0)
Cardiac disorders	2 (1,9)	0 (0)
Atrial fibrillation	1 (1,0)	0 (0)
Cardiac failure	1 (1,0)	0 (0)
Endocrine disorders	2 (1,9)	0 (0)
Hypothyroidism	2 (1,9)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (1,0)	0 (0)
Colitis	1 (1,0)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	3 (2,9)	0 (0)
Drug-induced liver injury	1 (1,0)	0 (0)
Hepatic function abnormal	2 (1,9)	0 (0)
Immune system disorders	1 (1,0)	0 (0)
Hypersensitivity	1 (1,0)	0 (0)
Infections and infestations	2 (1,9)	0 (0)
Encephalitis	1 (1,0)	0 (0)
Meningitis	1 (1,0)	0 (0)
Investigations	2 (1,9)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (1,0)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1,0)	0 (0)
Blood creatinine increased	1 (1,0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1,0)	0 (0)
Renal neoplasm	1 (1,0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (4,8)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (1,0)	0 (0)
Lung disorder	1 (1,0)	0 (0)
Pneumonitis	3 (2,9)	0 (0)
<p>a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 Anhang 4-G2 übernommen b. Dieses vom pU als PT definierte Ereignis existiert in MedDRA nicht.</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D 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 und Art der Anwendung

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 bzw. 1.875 mg alle drei Wochen subkutan als Injektionslösung verabreicht.

Patienten, die aktuell Atezolizumab intravenös erhalten, können auf die Injektionslösung von Tecentriq® umgestellt werden.

Intravenöse Anwendung: 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.

Subkutane Anwendung: Die Tecentriq® Injektionslösung wird innerhalb von 7 min in den Oberschenkel appliziert und im Schlauch verbliebenes Restvolumen verworfen.

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 nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer wenn in Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführt.

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. Nicht schütteln. Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung bzw. in die Spritze überführte Injektionslösung sofort zu verwenden. Tecentriq (intravenöse Zubereitung) muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- *Patientenpass“*

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Literatur.....	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
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)
i. v.	intravenös
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
s. c.	subkutan
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (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 Fachinformationen von Atezolizumab [1,2]. Demnach ist Atezolizumab 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 definiert die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko entsprechend dem Abschnitt 5.1 der Fachinformationen von Atezolizumab [1,2] 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.

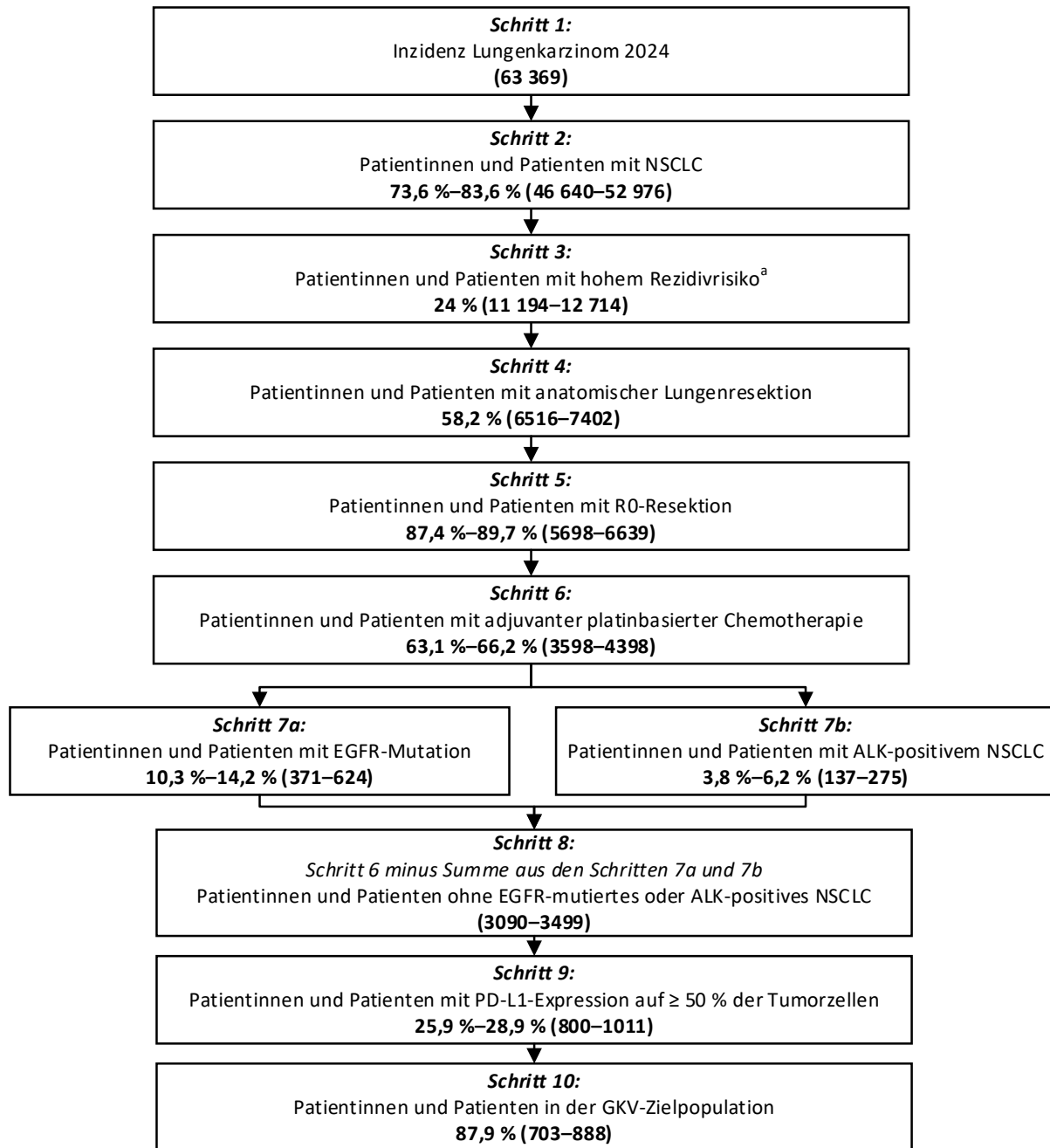
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Den bestehenden therapeutischen Bedarf begründet der pU damit, dass die Resektion des Tumors und die adjuvante Chemotherapie das Behandlungsergebnis in den frühen Stadien des NSCLC zwar verbessert habe. Jedoch erleide fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten trotz adjuvanter Chemotherapie innerhalb von 3 Jahren ein Rezidiv und befinde sich damit in der Regel nicht mehr im kurativen Therapiebereich. Die erklärten Ziele der adjuvanten systemischen Therapie lägen in der Vermeidung von Rezidiven und Verlängerung der Überlebenszeit.

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 Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Der pU definiert das hohe Rezidivrisiko über die UICC-Stadien II bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche

Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1;

pU: pharmazeutischer Unternehmer; R0-Resektion: vollständige Entfernung des Tumors bis ins gesunde

Gewebe; UICC: Union for International Cancer Control

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 2024

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2024 auf insgesamt 63 369 neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Hierzu extrapoliert er auf Grundlage von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) der Jahre 1999 bis 2019 die für Deutschland verfügbaren Inzidenzraten des Lungenkarzinoms, klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) und C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) [3] 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) [4] – anhand der Joinpoint-Methode, bei der eine Prognose durch Fortschreibung der mittleren jährlichen Veränderung der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten je 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner seit der letzten Trendänderung erfolgt. Der pU ermittelt Inzidenzraten für die Jahre 2020 bis 2029. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgt laut pU mittels der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (Auswirkungen einer moderaten Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [5].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze entnimmt er dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [6]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 46 640 bis 52 976 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko

Wie in Abschnitt II 1.1 beschrieben bildet der pU die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko ausgehend von den Tumorstadien II bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage ab – wie Abschnitt 5.1 der Fachinformationen [1,2] entnommen.

Für die Anteile der verschiedenen Stadien zieht der pU eine Publikation von Kraywinkel et al. heran [7]. In der Publikation wurde auf Daten derjenigen epidemiologischen Krebsregister zurückgegriffen, die nach Schätzung des ZfKD für den Erhebungszeitraum von 2003 bis 2014 einen Erfassungsgrad von mindestens 90 % aufweisen. Der pU entnimmt einer Auswertung in der Publikation zur Verteilung der Tumor-Stadien, klassifiziert nach der UICC, 7. Auflage zum Zeitpunkt der Diagnose des NSCLC in Deutschland für die Jahre 2013 bis 2014 folgende Anteilswerte je Stadium: IIA: 6 %; IIB: 5 %; IIIA: 13 % (in Summe 24 %). Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet er eine Anzahl von 11 194 bis 12 714 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion

Für die Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA mit anatomischer Lungenresektion zieht der pU den Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2018 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2016 aus 46 Lungenkrebszentren enthält [8]. Die Anteilswerte je Stadium beziehen sich auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom; n = 18 483). Der pU begründet die Auswahl dieses spezifischen Berichtsjahres damit, dass im Kennzahlenjahr 2016 die Krankheitsstadien letztmalig gemäß der UICC, 7. Auflage klassifiziert wurden. Dem DKG-Bericht [8] entnimmt der pU zunächst die Anteilswerte je Stadium für das Stadium IIA (ca. 76,3 %), für das Stadium IIB (ca. 69,6 %) und für das Stadium IIIA (ca. 46,8 %). Anschließend bildet er einen Anteilswert in Höhe von 58,2 %, indem er den mittleren, nach den Fallzahlen in den Stadien II bis IIIA laut DKG-Bericht [8] gewichteten Anteilswert berechnet. Der pU überträgt diesen auf das Ergebnis aus Schritt 3 und ermittelt so eine Anzahl von 6516 bis 7402 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit R0-Resektion

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten weiter auf diejenigen ein, die eine vollständige Resektion des Tumors (R0-Resektion) erhalten haben. Hierfür gibt er eine Spanne von 87,4 % bis 89,7 % auf Basis von 2 Publikationen an [9,10].

Die Untergrenze ermittelt er auf Basis der Publikation von Smeltzer et al. [10] sowie dem zugehörigen Anhang der Publikation [11]. In die Studie wurden insgesamt 2047 Patientinnen und Patienten mit NSCLC eingeschlossen, die in 11 US-amerikanischen Krankenhäusern zwischen Januar 2009 und Januar 2016 eine Tumorresektion erhielten. Ausgeschlossen wurden außerdem u. a. Patientinnen und Patienten mit vorangegangener neoadjuvanter Therapie sowie Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der Tumorresektion verstarben. Dem Anhang entnimmt der pU, dass bei 606 von 693 Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA eine vollständige Tumorresektion erreicht wurde [11]. Dies entspricht einem Anteilswert von 87,4 %.

Die Obergrenze basiert auf der Auswertung von Osarogiagbon et al. [9] zu 112 998 Patientinnen und Patienten auf Grundlage einer US-amerikanischen Datenbank. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 2004 und 2011 neu mit einem NSCLC in den Stadien I bis IIIA diagnostiziert und hatten eine Tumorresektion innerhalb von 6 Monaten ab Diagnose. Ausgeschlossen wurden u. a. jene, die innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion verstorben sind. Der Publikation [9] lässt sich entnehmen, dass bei 3442 von 33 384 Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA (10,3 %) keine R0-Resektion des Tumors erfolgen konnte. Im Umkehrschluss gibt der pU demnach einen Anteilswert von 89,7 % für diejenigen an, deren Tumor vollständig reseziert werden konnte.

Anschließend überträgt der pU die Anteilswerte auf das Ergebnis aus Schritt 4 und ermittelt so eine Anzahl von 5698 bis 6639 Patientinnen und Patienten in diesem Schritt.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie

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 [12]. Zur Bestimmung der angesetzten Anteilsspanne (63,1 % bis 66,2 % mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie) zieht der pU 2 retrospektive Beobachtungsstudien heran [13,14].

Der untere Anteilswert basiert auf einer deutschen Kohorte mit 217 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA und vollständiger Tumoresektion nach Diagnose in den Jahren 2009 bis 2011 an 11 deutschen Zentren. Von diesen erhielten 137 Patientinnen und Patienten eine adjuvante Chemotherapie (63,1 %) [14].

Den oberen Anteilswert ermittelt der pU anhand einer US-amerikanischen Auswertung, in der u. a. 394 Patientinnen und Patienten, die zwischen dem 01.01.2007 und dem 01.09.2013 mit einem NSCLC in den Stadien II bis IIIA diagnostiziert wurden und eine Tumoresektion hatten, eingeschlossen wurden. Davon erhielten 261 Patientinnen und Patienten eine adjuvante Therapie (66,2 %) [13].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU somit eine Anzahl von 3598 bis 4398 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 %) verweist der pU auf eine Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [15], auf die REASON-Studie [16] sowie auf Verfahren zur frühen Nutzenbewertung in ähnlichen bzw. teilweise deckungsgleichen Anwendungsgebieten [17-19].

Die untere Grenze des Anteils mit EGFR-Mutation (10,3 %) 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 metastasierten NSCLC ausgewertet wurden [16].

Die Obergrenze basiert auf der Auswertung des CRISP-Registers. Diese Analyse umfasst Angaben zu 3717 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 [15].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 371 bis 624 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

Schritt 7b: Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC gibt der pU eine Spanne von 3,8 % bis 6,2 % auf Basis von 2 Publikationen [20,21] an.

In die Studie von Chaft et al. [21], auf Basis derer der pU die Untergrenze ermittelt, wurden insgesamt 764 Patientinnen und Patienten mit reseziertem NSCLC in den Stadien I bis III nach UICC, 7. Auflage eingeschlossen, die eine Mutation aus einer Auswahl verschiedener Mutationen aufweisen mussten (u. a. eine ALK-Mutation). Die Patientinnen und Patienten erhielten in 2 US-amerikanischen Krankenhäusern eine Resektion im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2012. Von den 764 Patientinnen und Patienten wiesen 29 ein ALK-positives NSCLC auf, was einem Anteilswert von 3,8 % entspricht.

Für die Obergrenze zieht der pU die Publikation von Blackhall et al. [20] heran, in der eine Auswertung auf Basis der European Thoracic Oncology Platform Lungscope iBiobank zu Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom beschrieben ist. Die in der Datenbank enthaltenen Patientinnen und Patienten wiesen ein reseziertes NSCLC in den Stadien I bis III auf, das im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2009 diagnostiziert wurde. Des Weiteren erfolgte bei den Patientinnen und Patienten eine Testung auf eine ALK-Mutation. Von insgesamt 1281 getesteten Patientinnen und Patienten wiesen 80 ein ALK-positives NSCLC auf, was einem Anteilswert von 6,2 % entspricht.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 137 bis 275 Patientinnen und Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC.

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

Der pU gibt zunächst an, die Summe aus der in Schritt 7 ermittelten Anzahl an Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-positivem NSCLC zu berechnen (507 bis 899 Patientinnen und Patienten). Diese Summe subtrahiert er anschließend von den in Schritt 6 ermittelten Patientenzahlen und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 3090 bis 3499 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen

Der pU setzt für diesen Schritt unter Verweis auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen verschiedener Verfahren [18,19,22-24] sowie auf das Dossier zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [25] eine Spanne in Höhe von 25,9 % bis 28,9 % an. Die Untergrenze basiert auf den Tragenden Gründen zu Nivolumab aus dem Jahr 2021 [24]. Der zugehörigen Dossierbewertung zu Nivolumab [26] ist zu entnehmen, dass der Anteilswert basierend auf

der Studie CA209-9LA ermittelt wurde. In der Studie waren Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV und ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation zur Erstlinientherapie eingeschlossen. Der Anteilswert von 25,9 % bezieht sich auf jene mit quantifizierbarem PD-L1-Status.

Die Obergrenze entnimmt er dem Dossier zu Pembrolizumab [25]. Die Angabe basiert auf einer Analyse aus der Studie KEYNOTE 024 von 1729 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV). Dem Dossier entnimmt der pU einen Anteilswert von 28,9 % [25] der Patientinnen und Patienten, die einen Tumor Proportion Score ≥ 50 % aufwiesen. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 8 berechnet der pU somit eine Anzahl von 800 bis 1011 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen.

Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [27,28] ermittelt der pU eine Anzahl von 703 bis 888 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt liegt die vom pU geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Es liegen jedoch auch Unsicherheitsfaktoren vor. Die maßgeblichen Unsicherheitsfaktoren werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Es ist darauf hinzuweisen, dass neue Daten des ZfKD in der Datenbankabfrage bis zum Jahr 2022 vorliegen, die nicht in der Joinpoint-Regression des pU eingegangen sind. Aus diesen Daten geht hervor, dass für das Jahr 2022 abweichende Angaben von der vom pU prognostizierten Inzidenz vorliegen. Der Datenbankabfrage [29] ist jedoch zu entnehmen, dass die Angaben für 2022 aufgrund von Änderungen in den Fristen der Meldung möglichst vollzähliger Daten zu Neuerkrankungen als vorläufig anzusehen sind und demnach noch nachträglich ansteigen können. Hieraus resultiert eine Unsicherheit hinsichtlich der prognostizierten Inzidenz.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko

Der pU definiert die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko ausgehend von den Tumorstadien II bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage und orientiert sich dabei an Abschnitt 5.1 der Fachinformationen [1,2]. Diese Definition ist unter Zugrundelegung der UICC, 7. Auflage nachvollziehbar. Mittlerweile ist jedoch die 8. UICC-Auflage verfügbar, durch die sich teilweise

Änderungen in den Stadienklassifikationen und deren Anteilswerten für die einzelnen Stadien ergeben. Dies führt zu Unsicherheit, die zumindest auch für die Schritte 4 und 5 zu berücksichtigen ist, weil dort ebenfalls Anteilswerte herangezogen wurden, die auf den Stadien der UICC, 7. Auflage basieren. Hierbei ist anzumerken, dass sich die nachfolgenden Anteilswerte (Anteil mit anatomischer Lungenresektion, Anteil mit R0-Resektion) ebenfalls in Abhängigkeit von der zugrunde gelegten UICC-Auflage unterscheiden können.

In der Publikation von Kraywinkel et al. [7] wird darüber hinaus darauf hingewiesen, dass nur in ca. 80 % der NSCLC-Fälle eine Zuordnung der Tumorstadien gemäß UICC vorgenommen werden konnte. Hieraus resultiert eine Unsicherheit hinsichtlich der Schätzungen der Anteilswerte je Stadium.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Anteilswerte im Bericht der DKG [8] jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen, was der pU auch selbst anmerkt. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit R0-Resektion

In den vom pU herangezogenen Studien wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 30 Tagen [10] bzw. 60 Tagen [9] nach der Tumorresektion verstarben. Der pU überträgt die Anteilswerte dennoch auf alle Patientinnen und Patienten mit Tumorresektion in Schritt 4. Dem aktuellen Jahresbericht der DKG aus dem Jahr 2024 (Kennzahlenjahr 2022) [30] ist für die postoperative 30-Tage-Letalität nach Resektionen ein geringer Anteilswert (1,61 %) zu entnehmen, weswegen für diesen Aspekt nur von einem geringen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Anteilswerte auszugehen ist.

Zu Schritt 7a: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation

Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation basieren ursprünglich auf Patientengruppen jeweils mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem NSCLC (Stadien IIIB bis IV). Die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten in früheren Krankheitsstadien ist daher mit Unsicherheit behaftet. Dies ist ebenfalls für Schritt 9 zu berücksichtigen, in dem der Anteilswert für eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf einer Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC basiert.

Zu Schritt 7b: Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC

In den beiden Publikationen [20,21], die der pU heranzieht, sind Patientinnen und Patienten mit reseziertem NSCLC in den Stadien I bis III umfasst. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass in den Anteilswerten auch Stadien umfasst sind, die nicht von der oben beschriebenen Definition des hohen Rezidivrisikos umfasst sind (Stadien IA, IB sowie IIIB). Des Weiteren ist unklar, ob

die in den Publikationen enthaltenen Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion aufweisen oder auch Patientinnen und Patienten in die Berechnung eingegangen sind, die keine vollständige Tumorresektion hatten und daher die Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt möglicherweise nur eingeschränkt gegeben ist. Darüber hinaus gehen mit dem Heranziehen der Publikationen weitere Unsicherheiten einher: So basiert beispielsweise die Datengrundlage von Chافت et al. [21] nur auf 2 US-amerikanischen Krankenhäusern und Patientinnen und Patienten mit dem Vorliegen einer spezifischen Auswahl an Mutationen und in der Publikation von Blackhall et al. [20] werden ausschließlich Adenokarzinome und keine weiteren histologischen Subtypen betrachtet.

Des Weiteren ist beispielsweise den Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Vorgängerverfahren zur Befristung zu Atezolizumab [19] aus dem Jahr 2023 eine Spanne von 2,0 % bis 5,1 % für das ALK-positive NSCLC zu entnehmen. Vor diesem Hintergrund kann die Patientenzahl in diesem Schritt auch niedriger liegen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im Folgenden erfolgt ein Vergleich der Berechnung des pU mit der früheren Ermittlung der Zielpopulation aus dem Beschluss des Verfahrens zu Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Befristung aus dem Jahr 2022 mit Beschlussfassung Anfang des Jahres 2023) [19,31]. Die in der Berechnung in den Tragenden Gründen ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt in einer ähnlichen Größenordnung wie die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Dossier (704 bis 792 im vorangegangenen Verfahren gegenüber 703 bis 888 Patientinnen und Patienten im aktuellen Dossier). Das methodische Vorgehen sowie die herangezogenen Quellen sind überwiegend identisch und die Größenordnungen der abweichenden Angaben liegen in einem ähnlichen Bereich. Dennoch sei auf die nachfolgenden Unterschiede hingewiesen:

- Im vorangegangenen Verfahren zu Atezolizumab wurde die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2022 in Höhe von 59 700 Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt. Im aktuellen Dossier basiert die ermittelte Inzidenz von 63 369 Patientinnen und Patienten auf einer vom pU eigens durchgeführten Joinpoint-Regression auf Basis aktuellerer Daten des ZfKD im RKI (siehe Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1 sowie die zugehörige Bewertung zu Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.2) im Vergleich zum früheren Verfahren.
- Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko aus den Tragenden Gründen zu Atezolizumab [19] basiert bereits auf Daten der UICC, 8. Auflage. Im vorliegenden Dossier werden hingegen Anteilswerte basierend auf der UICC, 7. Auflage herangezogen. Es ergeben sich teilweise Änderungen in den Stadienklassifikationen zwischen der UICC, 7. Auflage sowie der UICC, 8. Auflage, die zu Abweichungen führen.

- Der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen wird nun mit einer Spanne abgebildet (25,9 % bis 28,9 %), während im vorangegangenen Verfahren lediglich die hier angegebene Obergrenze (28,9 %) angesetzt wurde.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden 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 [32] von steigenden Erkrankungsraten bei Frauen und sinkenden Erkrankungsraten bei Männern aus. Mit dem in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehen schätzt der pU für das Jahr 2029 eine Anzahl von 896 bis 1132 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (ohne Berücksichtigung eines 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 ^a	Kommentar
Atezolizumab	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	703–888	Die vom pU geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
<p>a. Angabe des pU 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 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. Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) zusätzlich Angaben zu den Kosten vom Pembrolizumab. Diese werden nicht kommentiert, da Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde.

Atezolizumab ist sowohl in einer intravenösen (i. v.) [1] als auch subkutanen (s. c.) [2] Darreichungsform verfügbar, für die der pU jeweils Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten macht und die nachfolgend jeweils kommentiert werden.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Atezolizumab (i. v. / s. c.) entsprechen weitgehend den Fachinformationen. Gemäß den Fachinformationen [1,2] beträgt die Behandlungsdauer für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bis zu 1 Jahr, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Eine Behandlungsdauer von über 1 Jahr wurde nicht untersucht [1,2]. Für Atezolizumab geht der pU sowohl für die i. v. als auch die s. c. Darreichungsform von einer Behandlung 1-mal alle 3 Wochen (1200 mg i. v. bzw. 1875 mg s. c.) aus und gibt die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet an (17,4 Zyklen). Auf Basis dessen berechnet er die Behandlungstage pro Jahr. Bei Berücksichtigung einer begrenzten Behandlungsdauer (auf maximal 1 Jahr) [1,2] und einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen (17 Zyklen) ergibt sich für beide Darreichungsformen eine geringfügig niedrigere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation zur i. v. Darreichung [1] auch abweichende Behandlungsschemata möglich sind. Demnach kann Atezolizumab sowohl in einer höheren Frequenz mit geringerer Dosierung pro Behandlungstag (840 mg alle 2 Wochen) als auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung pro Behandlungstag (1680 mg alle 4 Wochen) verabreicht werden. Unter Berücksichtigung dieser abweichenden Behandlungsschemata würde sich eine höhere (1-mal alle 2 Wochen, 26 Behandlungstage) bzw. niedrigere (1-mal alle 4 Wochen, 13 Behandlungstage) Behandlungsdauer ergeben.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der beiden Darreichungsformen entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,2].

Dabei ist jedoch zu beachten, dass der pU für die Verbrauchsberechnung, ebenso wie bei der Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1), nicht auf die Anzahl der Zyklen rundet, die innerhalb der maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr abgeschlossen werden können (siehe Abschnitt II 2.1). Bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen und entsprechender Verwendung ganzer Durchstechflaschen entsteht sowohl für die i. v. als auch die s. c. Darreichungsform ein geringerer Verbrauch als vom pU angegeben.

Darüber hinaus würde, unter Berücksichtigung der weiteren Behandlungsschemata für Atezolizumab in der i. v. Darreichungsform [1], sowohl für die Anwendung 1-mal alle 2 Wochen als auch für die Anwendung 1-mal alle 4 Wochen ein höherer Verbrauch anfallen (siehe Abschnitt II 2.1).

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 01.09.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass für Atezolizumab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Gemäß der Fachinformationen [1,2] sind jedoch für beide Darreichungsformen (i. v. und s. c.) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt. Zudem fallen für Atezolizumab (i. v.) [1] Kosten für die Infusionstherapie an, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU setzt für Atezolizumab (i. v.) für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Diese Kosten können sowohl je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung [33,34], je nach angewendetem Behandlungsschema sowie bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Atezolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 67 767,78 € (s. c. Gabe) bzw. in Höhe von 69 507,78 € (i. v. Gabe, 1-mal alle 3 Wochen). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und, im Falle der i. v. Darreichungsform, zusätzlich aus Kosten gemäß Hilfstaxe.

Der pU berechnet die Arzneimittelkosten sowohl für die i. v. als auch die s. c. Darreichung ohne auf abgeschlossene Zyklen zu runden (siehe Abschnitt II 2.1). Ausgehend von einer Rundung auf die Anzahl der abgeschlossenen Zyklen innerhalb 1 Jahres ergeben sich geringere Kosten als vom pU berechnet. Zudem entstünden für die i. v. Darreichungsform sowohl für die 2-wöchentliche als auch für die 4-wöchentliche Anwendung höhere Arzneimittelkosten als auf Grundlage der vom pU ausschließlich berücksichtigten 3-wöchentlichen Anwendung.

Für beide Darreichungsformen (i. v. / s. c.) fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe – ausschließlich für die i. v. Darreichungsform – können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags, je nach Behandlungsschema sowie bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen abweichen.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU korrekt an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind.

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 (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Atezolizumab	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	67 767,78 ^{b, c}	0 ^{b, c}	0 ^b -1740,00 ^c	67 767,78 ^b - 69 507,78 ^c	Ausgehend von einer Rundung auf die Anzahl der abgeschlossenen Zyklen innerhalb 1 Jahres ergeben sich – für die vom pU berücksichtigte 3-wöchentliche Anwendung – geringere Arzneimittelkosten als vom pU berechnet. Je nach Behandlungsschema können für die i. v. Anwendung höhere Arzneimittelkosten anfallen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe (nur für die i. v. Anwendung) können abweichen.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	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	nicht bezifferbar				Die Angabe des pU ist plausibel.
a. Angaben des pU b. bezieht sich auf die s. c. Anwendung [2] c. bezieht sich auf die 3-wöchentliche i. v. Anwendung [1] ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan						

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. Darüber hinaus erwartet er eine überwiegende Anwendung von Atezolizumab im ambulanten Bereich. Eine Quantifizierung des erwarteten Versorgungsanteils von Atezolizumab nimmt der pU nicht vor.

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]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700>.
2. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq SC 1.875 mg [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024266>.
3. Robert Koch-Institut. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppe, Zeitraum 2019 [online]. 2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
4. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018; 13. Ausgabe [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_13.pdf?blob=publicationFile.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021) [online]. 2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1695910722471&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.
7. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe 2018; 24(12): 946-951. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0480-2>.
8. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2018: Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016 [online]. 2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
9. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. J Thorac Oncol 2016; 11(1): e5-16. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.08.002>.

10. Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, Osarogiagbon RU. 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://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2993>.
11. Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, Osarogiagbon RU. Association of pathologic nodal staging quality with survival among patients with non–small cell lung cancer after resection with curative intent; Supplementary Online Content. *JAMA Oncology* 2017.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2993>.
12. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, Studien-gGmbH, iOmedico. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III. Interim Report 5. Database cut: 30.06.2023 [unveröffentlicht]. 2023.
13. 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. *Clin Lung Cancer* 2015; 16(6): 486-495.
<https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.12.010>.
14. 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* 2018; 124: 310-316.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.042>.
15. 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* 2021; 152: 174-184.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
16. 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://doi.org/10.1186/s12885-018-4032-3>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-705_TrG.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf.
20. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. J Clin Oncol 2014; 32(25): 2780-2787. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.5921>.
21. Chaft JE, Dagogo-Jack I, Santini FC et al. Clinical outcomes of patients with resected, early-stage ALK-positive lung cancer. Lung Cancer 2018; 122: 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.020>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf TC oder $\geq 10\%$ auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8040/2021-11-19_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-671_TrG.pdf.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf.
25. MSD Sharp & Dohme. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A. Pembrolizumab (KEYTRUDA). Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1802/2017-02-09_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-118_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
28. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2023: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2023. URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=1&levelid=1619682438765#abreadcrumb](https://www.genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=1&levelid=1619682438765#abreadcrumb).
29. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
30. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2024; Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren [online]. 2024 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2024-A1_240524.pdf&cid=121191.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6132/2023-08-17_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_BAnz.pdf.

32. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020; 14. Ausgabe [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.

33. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pertuzumab/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-872_TrG.pdf.