

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.