

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 23.09.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Therapie ungeeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c}
1	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % auf Tumorzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie
2	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemcitabin als Monotherapie oder ▪ Vinorelbin als Monotherapie

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Atezolizumab als Monotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenspopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf Tumorzellen

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen.

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.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf Tumorzellen

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie IPSOS

Die Studie IPSOS ist eine multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Atezolizumab mit Vinorelbin oder Gemcitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IIIB bis IV (Klassifikation nach der 7. Auflage des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) ohne EGFR-Mutation oder ALK Translokation eingeschlossen. Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Studie erfolgte unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus der Tumorzellen. Allerdings wurde bei Studieneinschluss die PD-L1-Expression des Tumorgewebes mittels immunhistochemischen

Tests durch ein Zentrallabor bestimmt, um eine Stratifizierung nach der PD-L1-Expression vorzunehmen. Gemäß Studienprotokoll sollte für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine platinbasierte Kombinationschemotherapie ungeeignet sein.

In die Studie IPSOS wurden insgesamt 453 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Atezolizumab (N = 302) oder einer der beiden Chemotherapien Vinorelbin bzw. Gemcitabin (N = 151) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), dem Vorliegen von Hirnmetastasen (ja / nein) und dem PD-L1-Expressionsstatus (immunhistochemisch bestimmt mittels des SP142-Assays auf Tumorzellen; positiv / negativ / unbekannt).

Die Behandlung mit Atezolizumab entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation und erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Tod. Abweichend von der Empfehlung der Fachinformation war die Behandlung mit Atezolizumab im Interventionsarm auch nach der Krankheitsprogression, ermittelt via Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), möglich. Für die im Vergleichsarm eingesetzten Monotherapien mit Vinorelbin und Gemcitabin erfolgte in der Studie IPSOS keine zulassungskonforme Gabe (siehe Ausführungen weiter unten).

Der primäre Endpunkt der Studie IPSOS war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Wie bereits beschrieben, sollten in die Studie IPSOS nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, für die eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht infrage kommt. Dies waren:

- Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS von 2 oder 3
- Patientinnen und Patienten, die einen ECOG-PS von 0 oder 1 hatten und ≥ 70 Jahre alt waren, konnten eingeschlossen werden, wenn folgende weitere Kriterien vorlagen:
 - erhebliche Komorbiditäten und / oder
 - Kontraindikation(en) gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie.

Gemäß den Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) wurden die oben genannten Kriterien für die Nichteignung einer platinbasierten Kombinationschemotherapie von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Zuge des Zulassungsverfahrens als unzureichend angesehen, um die betroffene fragile Patientenpopulation abzubilden. Um die Kritik der EMA zu adressieren, hat der pU in Rücksprache mit der EMA nachträglich weitere Auswahlkriterien u. a. basierend auf den Publikationen von De Marinis 2015 und Camerini 2022 festgelegt. Anhand dieser nachfolgend genannten Kriterien hat der pU aus der

Gesamtpopulation eine Teilpopulation der Studie IPSOS (vom pU in Modul 4 A als Zulassungspopulation bezeichnet) gebildet:

- > 80 Jahre oder
- ECOG-PS 3 oder
- ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder
- ≥ 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten

Insgesamt erfüllten 405 der ursprünglich 453 in die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten die neuen Kriterien. Die Ergebnisse der mittels der neu angesetzten Kriterien gebildeten Zulassungspopulation wurden von der EMA als robust genug angesehen, um diese unterstützend für die letztendlich zugelassene Population der fragilen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht geeignet ist, anzusehen.

Die vom pU gebildete Zulassungspopulation wird hinreichend repräsentativ zur Abbildung der Patientenpopulation, für die eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht geeignet ist, angesehen.

Für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet der pU aus der für die EMA gebildeten Zulassungspopulation eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % bzw. einen unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus aufweisen. Die Bildung der Teilpopulation erfolgte auf Basis der Ergebnisse, die mit Ventana PD-L1 (SP263)-Assay erhalten wurden. Die vom pU in Modul 4 A dargestellte Teilpopulation umfasst 229 (75,8 %) der 302 randomisierten Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 115 (76,2 %) der 151 randomisierten Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus beträgt insgesamt 8,7 % der vorgelegten Teilpopulation. Eine Erläuterung seitens des pU, inwieweit die gemeinsame Betrachtung dieser Patientengruppen für die Fragestellung 2 sachgerecht ist, fehlt.

Studie IPSOS für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Keine zulassungskonforme Behandlung im Vergleichsarm

Abweichungen für Vinorelbin

Gemäß der Fachinformation ist im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Monotherapie mit Vinorelbin eine einmal wöchentliche Dosierung zugelassen. Für die orale Gabe von Vinorelbin ist gemäß Zulassung vorgesehen mit einer Dosis von 60 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) für die ersten drei Anwendungen zu beginnen und für die nachfolgenden Anwendungen die Dosis abhängig von der gemessenen Neutrophilenzahl auf 80 mg/m^2 KOF zu erhöhen. Für die

intravenöse (i. v.) Gabe von Vinorelbin wird eine Dosis von 25 bis 30 mg/m² KOF einmal wöchentlich angegeben. In der Studie IPSOS erhielten 84 (57 %) der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine Vinorelbin-Monotherapie (oral oder i. v.).

Die im Studienprotokoll vorgegebenen Dosierungen von 60 mg/m² mit Steigerung auf 80 mg/m² KOF nach 3 Anwendungen (orale Gabe) sowie von 25 bis 30 mg/m² KOF (i. v.) für die wöchentliche Dosierung entsprechen den Angaben in der Fachinformation. Der Version 1 des Studienprotokolls (Februar 2017) ist zu entnehmen, dass die Behandlung gemäß der Fachinformationen erfolgen sollte. Ab Version 3 des Studienprotokolls (Januar 2018) ist jedoch angegeben, dass für Vinorelbin (oral oder i. v.) zyklische Behandlungsschemata von entweder 21 Tagen (Dosierung an Tag 1 und 8) oder 28 Tagen (Dosierung an Tag 1, 8 und 15) eingesetzt werden sollen. Die zyklischen Behandlungen von 21 bzw. 28 Tagen, die jeweils eine behandlungsfreie Woche am jeweiligen Zyklusende beinhalten, entsprechen nicht dem in der Fachinformation empfohlenen wöchentlichen Dosierungsschema. Auch ist unklar, inwieweit bei dem zyklischen Behandlungsschema die laut Fachinformation für die orale Gabe bestehende Vorgabe einer Dosierung von 60 mg/m² KOF für die ersten 3 Anwendungen und 80 mg/m² KOF für die nachfolgenden Anwendungen vorgesehen waren.

Aus den Angaben zur Gesamtpopulation im Studienbericht ist ersichtlich, dass 64 der 84 (76 %) Patientinnen und Patienten, die Vinorelbin erhalten haben, abweichend von der Fachinformation in einem 21- bzw. 28-tägigem Zyklus (jeweils mit einer Woche Pause am Ende des Zyklus) behandelt wurden. Angaben zum Anteil in der vom pU für die Fragestellung 2 vorgelegte Teilpopulation der Studie IPSOS liegen nicht vor.

Abweichungen für Gemcitabin

Laut Fachinformation ist für die Monotherapie mit Gemcitabin ein 28-tägiger Behandlungszyklus (Dosierung an Tag 1, 8 und 15) mit 1000 mg/m² KOF zugelassen. Auch für die Gemcitabin-Behandlung ist eine engmaschige hämatologische Kontrolle mit Bestimmung der Thrombozyten- und Granulozytenzahl vor jeder Verabreichung notwendig.

In der Studie IPSOS erhielten 63 (43 %) der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine Gemcitabin-Monotherapie. Die Dosishöhe betrug 1000 bis 1250 mg/m² KOF. Die Gabe von 1000 mg/m² KOF entspricht dabei den Vorgaben der Fachinformation für eine Monotherapie. Die in der Studie ebenfalls eingesetzte Dosierung von 1250 mg/m² KOF ist laut Fachinformation ausschließlich für die platinbasierte Kombinationstherapie mit Gemcitabin zugelassen. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die 1250 mg/m² KOF erhielten, liegen weder für die vom pU für die Fragestellung 2 vorgelegte Teilpopulation noch für die Gesamtpopulation vor. Darüber hinaus wurden – so wie für Vinorelbin – auch für Gemcitabin zyklische Behandlungsschemata von entweder 21 Tagen (Dosierung an Tag 1 und 8) oder 28 Tagen (Dosierung an Tag 1, 8 und 15) eingesetzt. Die Gemcitabin-Monotherapie ist

jedoch ausschließlich für einen 28-tägigen Behandlungszyklus zugelassen. Der 21-tägige Zyklus ist nur für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit Gemcitabin zugelassen.

Aus den Angaben zur Gesamtpopulation im Studienbericht ist ersichtlich, dass 57 von 63 (90 %) der Patientinnen und Patienten Gemcitabin abweichend von der Fachinformation in einem 21-tägigen Zyklus erhalten haben. Zudem liegen weder für die Gesamtpopulation noch für die Teilpopulation Angaben vor, welche Dosishöhe (1250 mg/m² KOF oder 1000 mg/m² KOF) in welchem Behandlungszyklus (21 oder 28 Tage) verabreicht wurde. Somit ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zulassungskonform mit einer Dosis von 1000 mg/m² KOF in einem 28-tägigen Behandlungszyklus behandelt wurden.

Fehlende zulassungskonforme Gabe der Vergleichstherapie in der Studie IPSOS hat Auswirkungen auf alle patientenrelevanten Endpunkte

Insgesamt wurden mindestens 82 % (121 von 147) der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms in der Studie nicht entsprechend der jeweiligen Zulassung von Vinorelbin bzw. Gemcitabin behandelt. Entsprechende Angaben zu der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der vom pU für die Fragestellung 2 vorgelegten Teilpopulation liegen nicht vor.

Zwar ist nicht auszuschließen, dass bei der betrachteten fragilen Patientenpopulation (reduzierter Allgemeinzustandes [ECOG-PS \geq 2] und / oder hohes Alter [$>$ 70 Jahre] und / oder Komorbiditäten) für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine niedrigere Dosierungsfrequenz als die wöchentliche Gabe besser verträglich ist. Allerdings wäre dann zu erwarten, dass die Vinorelbin-Behandlung zulassungskonform mit einer wöchentlichen Dosierung begonnen wird und die Dosis und / oder Dosierungsfrequenz in Abhängigkeit von Toxizität und Verträglichkeit – wie in den Fachinformationen empfohlen – angepasst wird. Eine Begründung dafür, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten zwar eine wöchentliche, der Großteil aber eine zyklische (21- oder 28-tägiger Behandlungszyklus mit 1 Woche Pause) Behandlung erhalten hat, geht weder aus den Studienunterlagen der Studie IPSOS noch aus den Angaben in Modul 4 A hervor. Es liegen auch keine Informationen in den Studienunterlagen vor, nach welchen Kriterien die Entscheidung für oder gegen die jeweiligen Behandlungsschemata getroffen wurden. Weder die aktuelle nationale S3-Leitlinie noch die NCCN beinhalten Empfehlungen bezüglich der Dosishöhe bzw. Dosierungsfrequenz von Vinorelbin. Somit liegen keine Hinweise vor, dass die in der Studie von der Zulassung abweichenden Behandlungen einem Standard im Versorgungsalltag entsprechen.

Für die Gemcitabin-Gabe ist anzumerken, dass die in der Studie IPSOS eingesetzte höhere Dosierung als in der Fachinformation empfohlen (1250 mg/m² KOF statt 1000 mg/m² KOF) bei dieser fragilen Patientenpopulation fraglich erscheint. Auch für die Monotherapie mit Gemcitabin liegen weder in der aktuellen nationalen S3-Leitlinie noch in der NCCN Empfehlungen bezüglich der Dosishöhe bzw. Dosierungsfrequenz für das vorliegende

Anwendungsgebiet vor. Wie für Vinorelbin liegen somit auch für die Gemcitabin keine Hinweise vor, dass die in der Studie IPSOS von der Zulassung abweichende Gabe einem Standard im Versorgungsalltag entspricht.

Insgesamt wurde ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie IPSOS nicht zulassungskonform behandelt. Die im Vergleichsarm durchgeführte systematische Abweichung von der Zulassung hat einen relevanten Einfluss auf alle Endpunkte (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen). Der Effekt auf die Endpunkte ist nicht abschätzbar. Somit werden die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % auf Tumorzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % auf Tumorzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemcitabin als Monotherapie oder ▪ Vinorelbin als Monotherapie 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Atezolizumab als Monotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.
b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.