

Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-97

Version: 1.0

Stand: 19.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1906

DOI: 10.60584/A24-97

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.09.2024

Interne Projektnummer

A24-97

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-97>

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, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-97>.

Schlagwörter

Atezolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03191786

Keywords

Atezolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03191786

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

- Ivona Djuric
- Merlin Bittlinger
- Simone Heß
- Maximilian Kind
- Regine Potthast
- Katherine Rascher
- Felix Schwarz
- Volker Vervölgyi

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)	3
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 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

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 23.09.2024 übermittelt.

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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ 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	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ 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 [1]). 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 Dokuments 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 Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % auf Tumorzellen	I.15
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.15
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.15
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen	I.17
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.17
I 4.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.18
I 4.1.2 Keine zulassungskonforme Behandlung im Vergleichsarm.....	I.21
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.24
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.24
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.25
I 6 Literatur	I.26
I Anhang A Suchstrategien.....	I.28
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie IPSOS	I.29
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.36

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab.....	I.5
Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab.....	I.13
Tabelle 5: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.25
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinorelbin oder Gemcitabin	I.29
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinorelbin oder Gemcitabin	I.32
Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinorelbin oder Gemcitabin	I.34

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
Peto-OR	Peto Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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 $\geq 50\%$ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 $\geq 50\%$ 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
<p>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.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>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</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientengruppen 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.

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % auf Tumorzellen

I 3.1 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 19.08.2024)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.08.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.08.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (nicht durchgeführt)

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 in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert, die einen direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach RCTs zur Intervention und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche durch, über die er jedoch ebenfalls jeweils keine Studien identifiziert.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzen 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, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen

I 4.1 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 19.08.2024)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.08.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.08.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (nicht durchgeführt)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT MO29872 [2-5] (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung IPSOS genannt). Die Studie IPSOS ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Atezolizumab nicht geeignet. Dies ist insbesondere darin begründet, dass die Behandlung im Vergleichsarm der Studie weitgehend von den Vorgaben der Zulassung abweicht (zur detaillierten Begründung siehe nachfolgende Abschnitte).

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für Fragestellung 2 keine relevante RCT für den direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

I 4.1.1 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 eines immunhistochemischen Tests durch ein Zentrallabor bestimmt, um eine Stratifizierung nach der PD-L1-Expression vorzunehmen. Für die Bestimmung wurde der Ventana PD-L1 (SP142)-Assay (nachfolgend als SP142-Assay bezeichnet) verwendet. Ab Protokollversion 5 (Dezember 2019) wurde außerdem der Ventana PD-L1 (SP263)-Assay (nachfolgend als SP263-Assay bezeichnet) eingesetzt, mit dem die Tumorproben aller in die Studie IPSOS eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zusätzlich zur Testung mit dem SP142-Assay auf die PD-L1-Expression des Tumorgewebes getestet wurden. Gemäß Studienprotokoll sollte für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine platinbasierte Kombinationschemotherapie ungeeignet sein (für die in der Studie vorgesehenen Kriterien siehe Ausführungen weiter unten).

Die Patientinnen und Patienten durften keine systemischen Vortherapien der fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Erkrankung erhalten haben. Erlaubt waren jedoch vorangegangene Behandlungen mit kurativer Absicht eines früheren, nicht metastasierten Stadiums des NSCLC, sofern diese 6 Monate vor Studieneinschluss abgeschlossen waren (siehe Tabelle 7). Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen durften an der Studie teilnehmen.

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 [6] 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. Dies war bei schriftlicher Einverständnisklärung der Patientin / des Patienten möglich, wenn nach Einschätzung der

Prüfärztin / des Prüfarztes ein klinischer Nutzen sowie keine inakzeptable Toxizität, keine Verschlechterung des ECOG-PS wegen Krankheitsprogression und keine Tumorprogression an anatomisch kritischen Stellen vorlag. Insgesamt haben 86 (29 %) Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm die Behandlung nach Krankheitsprogression fortgeführt. Für die im Vergleichsarm eingesetzten Monotherapien mit Vinorelbin und Gemcitabin erfolgte in der Studie IPSOS keine zulassungskonforme Gabe. Eine ausführliche Erläuterung findet sich in Abschnitt I 4.1.2.

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

Datenschnitte

Für die Studie IPSOS liegen 2 Datenschnitte vor:

- 15. Mai 2020 (präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 304 Ereignissen)
- 30. April 2022 (präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 379 Ereignissen in der gesamten Studienpopulation)

Der pU zieht für alle Endpunkte den finalen Datenschnitt zur Nutzenbewertung heran.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie IPSOS, den eingesetzten Interventionen und den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation

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 [7]. 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 [8,9] 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

Als relevante Komorbiditäten wurden hier Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge definiert, die nach Einschätzung der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind. Konkrete Schwellenwerte, ab wann die genannten Erkrankungen tatsächlich als relevante Komorbiditäten eingestuft wurden, sind in den Studienunterlagen nicht definiert.

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.

Weder in der deutschen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms noch in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) finden sich konkrete allgemeingültige Kriterien für eine Nichteignung der platinbasierten Chemotherapie [10,11]. In der S3-Leitlinie werden Empfehlungen für eine platinfreie Monotherapie lediglich für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 in Kombination mit Komorbiditäten oder höherem Alter in Betracht gezogen. Zudem weist die S3-Leitlinie darauf hin, dass ein höheres Alter (> 75 Jahre) allein kein Grund sein sollte, Patientinnen und Patienten von einer platinbasierten Kombinationstherapie auszuschließen [10].

Insgesamt wird die vom pU gebildete Zulassungspopulation als 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 des SP263-Assays. 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. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen konnte der PD-L1-Expressionsstatus bei diesen Patientinnen und Patienten aufgrund von nicht ausreichend vorhandenem Tumormaterial nicht bestimmt werden. Der pU erläutert nicht, inwieweit die gemeinsame Betrachtung dieser Patientengruppen für die Fragestellung 2 sachgerecht ist.

I 4.1.2 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 [12,13].

Für die orale Gabe von Vinorelbin ist gemäß Zulassung vorgesehen mit einer Dosis von 60 mg/m² Körperoberfläche (KOF) für die ersten drei Anwendungen zu beginnen und für die nachfolgenden Anwendungen die Dosis abhängig von der gemessenen Neutrophilenzahl auf 80 mg/m² KOF zu erhöhen (siehe Tabelle 7, I Anhang B) [13]. Für die intravenöse (i. v.) Gabe von Vinorelbin wird eine Dosis von 25 bis 30 mg/m² KOF einmal wöchentlich angegeben [12]. Sowohl für die orale als auch die intravenöse Gabe von Vinorelbin soll die Behandlung unter engmaschiger hämatologischer Kontrolle (Bestimmung des Hämoglobingehaltes sowie der Anzahl von Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten vor jeder neuen Verabreichung) durchgeführt werden und gegebenenfalls soll eine Dosisanpassung bei Auftreten von Toxizität erfolgen. Im Falle einer Neutropenie soll die Dosierung bis zur Erholung verschoben werden [12,13].

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 (siehe Tabelle 7, I Anhang B).

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. Abhängig von der Thrombozyten- bzw. Granulozytenzahl soll eine Dosisanpassung bis hin zu einer Unterbrechung der Behandlung erfolgen. Zudem sollte eine Dosisanpassung bzw. -unterbrechung auch bei Auftreten von nicht-hämatologischer Toxizität erfolgen [14].

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. Im Amendment der Protokollversion 3 der Studie IPSOS ist lediglich angegeben, dass die Änderung in Bezug auf die Verabreichung der Monotherapien im Vergleichsarm erfolgte, um sowohl lokalen Leitlinien als auch der Fachinformation zu entsprechen, da diese unterschiedlich sein könnten und die Studie auf ein realistischeres Setting abziele. Weder die aktuelle nationale S3-Leitlinie noch die NCCN beinhalten Empfehlungen bezüglich der Dosishöhe bzw. Dosierungsfrequenz von Vinorelbin [10,11]. 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 [10,11]. 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.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten 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.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 5: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Für die in Fragestellung 1 umfassten die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression \geq 50 % auf Tumorzellen sieht der pU den Zusatznutzen als nicht beurteilbar an. Für Fragestellung 2 weicht die oben beschriebene Einschätzung von der des pU ab, der für die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $<$ 50 % auf Tumorzellen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With a Single-Agent Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Doublet Chemotherapy (IPSOS) [online]. 2023 [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03191786>.
3. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Atezolizumab Compared With Chemotherapy In Patients With Treatment-Naïve Advanced Or Recurrent (Stage Iiib Not Amenable For Multimodality Treatment) Or Metastatic (Stage Iv) Non-Small Cell Lung Cancer WHO Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16.
4. Hoffmann-La Roche. Primary Clinical Study Report, Study MO29872 (IPSOS); A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy in patients with treatment naive advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who are deemed unsuitable for platinum-containing therapy; Report No. 1122003; July 2023 [unveröffentlicht]. 2023.
5. Lee SM, Schulz C, Prabhash K et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS); a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. Lancet 2023; 402(10400): 451-463. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00774-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00774-2).
6. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq 840 mg/ 1.200 mg [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700>.
7. European Medicines Agency. Tecentriq; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

8. Camerini A, Del Conte A, Pezzuto A et al. Selection Criteria and Treatment Outcome for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Unfit for Platinum-Based First-Line Therapy; Results of the MOON-OSS Observational Trial. *Cancers (Basel)* 2022; 14(24). <https://doi.org/10.3390/cancers14246074>.
9. De Marinis F, Bria E, Baas P et al. Treatment of Unfit Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer; Definition Criteria According an Expert Panel. *Clin Lung Cancer* 2015; 16(6): 399-405. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.04.008>.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie; Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Version 3.0; AWMF-Registernummer: 020-007OL [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer; Version 10.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.nccn.org/>.
12. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE 10 mg/1 ml - 50 mg/5 ml [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/013743/navelbine-r-20-mg-30-mg-80-mg-weichkapseln>.
14. Hexal. Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/interface_hxmod_id_1517_code_q91r5g8_18z.php.

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 B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie IPSOS

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IPSOS	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem NSCLC ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stadium IIIB^c–IV^d ▪ ohne EGFR-Mutation / ALK-Translokation^e ▪ platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet^f ▪ ohne vorangegangene systemische Therapie^g 	Atezolizumab (N = 302) Vinorelbin oder Gemcitabin (N = 151) Zulassungspopulation ^h : Atezolizumab (n = 268) Vinorelbin oder Gemcitabin (n = 137) davon relevante Teilpopulation ⁱ : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab (n = 229) ▪ Vinorelbin oder Gemcitabin (n = 115) 	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST ^j oder inakzeptabler Toxizität Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Loss-to-follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende	85 Studienzentren in 23 Ländern: Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Indien, Irland, Italien, Kanada, Kasachstan, Kolumbien, Mexiko, Polen, Portugal, Rumänien, Schweiz, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Vietnam 09/2017–10/2023	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinorelbin oder Gemcitabin (mehrsseitige 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 basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten wurden unabhängig vom PD-L1 Expressionsstatus in die Studie eingeschlossen. Zu Stratifizierungszwecken wurden der PD-L1-Status mittels SP142-Assay bei Studieneinschluss bestimmt.</p> <p>c. Stadieneinteilung nach AJCC-Klassifikation, Auflage 7 (siehe auch I 4.1)</p> <p>d. für die eine multimodale Therapie nicht infrage kommt</p> <p>e. Für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC war vor Studieneinschluss die Testung auf eine EGFR-Mutation / ALK-Translokation erforderlich. Für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelalem NSCLC war eine Testung auf eine EGFR-Mutation / ALK-Translokation nur für diejenigen erforderlich, die eine gemischte Histologie aufwiesen oder Nie-Raucher waren.</p> <p>f. Gemäß Studienprotokoll wurde für Patientinnen und Patienten mit den nachfolgenden Charakteristika eine platinbasierte Kombinationschemotherapie als ungeeignet eingestuft: a) ECOG-PS 2 oder 3 oder b) ≥ 70 Jahre und ECOG-PS 0 oder 1 mit erheblichen Komorbiditäten und/oder Kontraindikationen gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Die Einschätzung, ob diese Kriterien erfüllt wurden, erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer.</p> <p>g. keine vorangegangene systemische NSCLC Therapie für eine fortgeschrittene oder rezidierte (Stadium IIIB nicht für eine multimodale Behandlung geeignet) oder metastasierte (Stadium IV) Erkrankung; Eine vorangegangene Behandlung mit kurativer Absicht eines früheren, nicht metastasierten Stadiums des NSCLC war nur erlaubt, wenn diese mehr als 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde.</p> <p>h. Die in der Studie IPSOS festgelegten Kriterien der Nichteignung einer platinbasierten Kombinationschemotherapie wurden im Zuge des Zulassungsverfahrens von der EMA als nicht ausreichend zur Bildung der betroffenen fragilen Patientenpopulation angesehen. Der pU hat daraufhin nachträglich weitere Kriterien (> 80 Jahre oder ECOG-PS 3 oder ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder ≥ 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten) angelegt, die nur von einem Teil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt wurden [7].</p> <p>i. Für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet der pU aus der für die Zulassung nachträglich gebildeten Patientenpopulation die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen (siehe auch I 4.1).</p> <p>j. Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm konnten nach Krankheitsprogression die Behandlung unter folgenden Bedingungen fortsetzen: a) Nachweis eines klinischen Nutzen gemäß der Gesamtbeurteilung durch die Prüferin / den Prüfer, b) keine inakzeptable Toxizität, c) keine Verschlechterung des ECOG-PS wegen Krankheitsprogression, d) keine Tumorprogression an anatomisch kritischen Stellen und d) schriftliche Einverständniserklärung der Patientin / des Patienten, dass zugunsten der Behandlungsfortsetzung mit Atezolizumab andere bereits zugelassene Therapien nicht eingesetzt werden.</p> <p>k. Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 304 Ereignissen (geplant nach 304 Ereignissen nach Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten)</p> <p>l. finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 379 Ereignissen (geplant nach 380 Ereignissen oder mindestens 54 Monaten)</p>						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis						

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

Studie	Intervention	Vergleich
IPSOS	Atezolizumab 1200 mg an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, i. v.	Vinorelbin 25–30 mg/m ² KOF, i. v. ^a oder 60–80 mg/m ² , oral ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus oder ▪ an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus oder ▪ einmal wöchentlich oder Gemcitabin 1000–1250 mg/m ² KOF, i. v. <ul style="list-style-type: none"> ▪ an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus oder ▪ an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus
Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab: keine Dosisanpassung erlaubt; Unterbrechung bis zu 12 Wochen bei Toxizität erlaubt^c ▪ Chemotherapie: Dosisanpassung bei Toxizität^d gemäß Fachinformation erlaubt 		
Vorbehandlung <u>erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorangegangene systemische Therapien für frühere Erkrankungsstadien^e <u>nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische NSCLC-Behandlungen der fortgeschrittenen oder rezidierten (Stadium IIIB, ungeeignet für multimodale Therapie) oder metastasierten (Stadium IV) Erkrankung ▪ CD137-Agonisten oder Immuncheckpoint-Inhibitoren^f, anti-PD-1 und anti-PD-L1 Antikörper ▪ allogene Knochenmarkstransplantation oder Transplantation eines soliden Organs ▪ orale oder intravenöse Antibiotika-Behandlung (prophylaktische Antibiotika erlaubt)^g ▪ systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva (u. a. Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid, TNF-Blocker)^h ▪ stereotaktische Bestrahlung innerhalb von 7 Tagen oder Ganzhirnbestrahlung innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung ▪ größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung (außer zur Diagnosestellung) ▪ systemischen Immunstimulanzien (einschließlich Interleukin-2) innerhalb von 4 Wochen oder < 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung ▪ andere Prüfpräparate innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung 		
Begleitbehandlung <u>erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Atezolizumab: Antihistaminika oder Antipyretika/Analgetika als Prämedikation (ab Zyklus 2) ▪ Schmerzmittel zur Behandlung tumorbedingter Schmerzen, Antikonvulsiva bei ZNS-Metastasen, Insulinregime bei Typ-I Diabetes mellitus und Schilddrüsenhormonersatztherapie bei Hypothyreose in stabiler Dosis ▪ palliative Strahlentherapie u. a. bei Knochenmetastasenⁱ <u>nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapien ▪ systemische Immunstimulanzien (einschließlich Interleukin-2) im Atezolizumab-Arm ▪ Lebendimpfstoffe; Influenza-Lebendimpfstoffe bis 5 Monate nach letzter Atezolizumab Dosis 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinorelbin oder Gemcitabin (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Gemäß Angaben in Modul 4 A betrug die Startdosis Vinorelbin i. v. 30 mg/m² KOF und wurde über 6 bis 10 Minuten verabreicht.</p> <p>b. Die Startdosis Vinorelbin oral betrug 60 mg/m² KOF wöchentlich für die ersten 3 Dosierungen und sollte danach auf 80 mg/m² erhöht werden, außer bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Neutrophilenzahl einmal unter 500/mm³ fiel oder mehr als einmal zwischen 500 und 1000/mm³ während der ersten 3 Dosierungen lag. Es ist unklar, ob dieses Vorgehen auch für den 21-tägigen Zyklus bzw. den 28-tägigen Zyklus gewählt wurde.</p> <p>c. eine Unterbrechung war auch aus anderen Gründen und für länger als 12 Wochen möglich (z. B. für operative Eingriffe, Ausschleichen von Kortikosteroiden)</p> <p>d. Vinorelbin i. v. durfte bei einer Granulozytenzahl von < 1000/mm³ nicht verabreicht werden. Bei drei aufeinanderfolgenden aufgrund zu niedriger Granulozytenzahl nicht verabreichten Dosierungen sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei einer Granulozytenzahl zwischen 1000/mm³ bis 1500/mm³ sollte die Dosierung auf 50 % der Startdosis reduziert werden. Bei einer Neurotoxizität CTCAE-Grad ≥ 2 sollte Vinorelbin i. v. abgesetzt werden</p> <p>e. erlaubt, wenn mehr als 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen</p> <p>f. frühere anti-CTLA-4-Behandlungen waren erlaubt bis zu 6 Wochen vor Randomisierung, vorausgesetzt es sind keine schweren immunvermittelten Nebenwirkungen (CTCAE 3 oder 4) aufgetreten</p> <p>g. erlaubt zur Prophylaxe einer Harnwegsinfektion oder zur Verhinderung der Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung</p> <p>h. erlaubt waren akute Behandlungen mit niedrig dosierten systemischen Immunsuppressiva, inhalative Kortikosteroide bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Mineralkortikosteroide bei orthostatischer Hypotonie und niedrig dosierte Kortikosteroide bei Nebenniereninsuffizienz</p> <p>i. nicht angezeigt bei gleichzeitiger Gemcitabin-Therapie</p> <p>CD: cluster of differentiation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinorelbin oder Gemcitabin (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Atezolizumab N = 229	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 115
IPSOS		
Alter [Jahre], MW (SD)	75 (8)	75 (8)
Altersgruppe, n (%)		
< 70 Jahre	50 (22)	30 (26)
70–79 Jahre	92 (40) ^a	50 (43) ^a
≥ 80 Jahre	87 (38)	35 (30)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	33 / 67
Abstammung, n (%)		
weiß	174 (76)	78 (68)
asiatisch	36 (16)	24 (21)
schwarz oder afro-amerikanisch	2 (< 1)	1 (< 1)
Ureinwohner von Alaska oder Amerika	8 (4)	7 (6)
andere	5 (2)	4 (4)
unbekannt	4 (2)	1 (< 1)
Region, n (%)		
Europa und Mittlerer Osten ^b	154 (67)	70 (61)
Rest der Welt ^c	75 (33) ^a	45 (39) ^a
Raucherstatus, n (%)		
nie geraucht	27 (12)	11 (10)
aktiv	46 (20)	23 (20)
ehemalig	156 (68)	81 (70)
EGOC-PS, n (%)		
0	6 (3)	0
1	42 (18)	14 (12)
2	165 (72)	88 (77)
3	16 (7)	13 (11)
Krankheitsstadium ^d , n (%)		
IIIB	29 (13)	18 (16)
IV	200 (87)	97 (84)
Histologie, n (%)		
platteneithelial	106 (46)	51 (44)
nicht platteneithelial	123 (54)	64 (56)
EGFR-Mutationsstatus ^e		
nein	205 (90)	98 (85)
unbekannt	23 (10)	16 (14)

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Vinorelbin oder Gemcitabin (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Atezolizumab N = 229	Vinorelbin oder Gemcitabin N = 115
ALK-Translokation		
nein	203 (89)	97 (84)
unbekannt	26 (11) ^a	18 (16) ^a
Anzahl Komorbiditäten, n (%)		
0	2 (< 1)	0
1–3	55 (24)	26 (23)
> 3	172 (75)	89 (77)
Therapieabbruch, n (%) ^f	216 (94 ^a)	113 (98 ^a)
Studienabbruch, n (%) ^g	217 (95)	115 (100)
<p>a. eigene Berechnung b. Patientinnen und Patienten, die in der Studie IPSOS zum Mittleren Osten gezählt werden, stammen ausschließlich aus Kasachstan. Angaben zur Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in Kasachstan eingeschlossen wurden, liegen nur für die Gesamtpopulation vor (Interventionsarm: 6 vs. Kontrollarm: 2). c. Nord-, Zentral-, Südamerika und Asien/Pazifik d. bei Studieneinschluss; Stadieneinteilung nach AJCC-Klassifikation, Auflage 7 e. jeweils eine Patientin bzw. ein Patient haben eine andere EGFR-Mutation als L858R oder Exon 19-Deletion f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (47 % vs. 46 %), UEs (14 % vs. 15 %), Entscheidung der Prüferin / des Prüfers (1 % vs. 14 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 24 % vs. Kontrollarm: 11 %). Darüber hinaus haben 1 vs. 2 der randomisierten Patientinnen und Patienten die Therapie nie begonnen. Zudem haben 12 vs. 0 der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Rücknahme der Einwilligungserklärung (6 % vs. 10 %), Lost to Follow-up (3 % vs. 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 81 % vs. Kontrollarm: 87 %).</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Tecentriq® darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq® beträgt entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.680 mg, einmal alle vier Wochen intravenös 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 welche genannt sind.

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.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.17
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.18
II 2.1 Behandlungsdauer	II.18
II 2.2 Verbrauch.....	II.19
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.19
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.20
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.20
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.22
II 2.7 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Literatur.....	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.22

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.9

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (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
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
METex14	Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Onkogen 1
s. c.	subkutan
UICC	Union for International Cancer Control

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

Die Angaben des 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 den Fachinformationen von Atezolizumab [1,2]. Gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet wird Atezolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, angewendet.

Weiterhin führt der pU aus, dass die Tumore gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformationen von Atezolizumab [1,2] keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen dürfen; Patientinnen und Patienten, die eines dieser Merkmale aufwiesen, wurden aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Therapie ungeeignet ist, definiert er ebenso gemäß der Auswahlkriterien in Abschnitt 5.1 der Fachinformationen zu Atezolizumab [1,2]. Demnach kommt eine platinbasierte Therapie nicht für Patientinnen und Patienten infrage, die

- > 80 Jahre alt sind oder
- einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 3 aufweisen oder
- in Kombination mit relevanten Komorbiditäten (z. B. Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems) zudem
 - einen ECOG-PS 2 aufweisen oder
 - ≥ 70 Jahre alt sind.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Patientinnen und Patienten mit einer Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression ≥ 50 % auf Tumorzellen (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen (Fragestellung 2).

In der Bewertung wird auf Basis der Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten 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 keine molekular stratifizierte Therapie (gegen Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene [KRAS] G12C, Exon 14 des Mesenchymal epithelial Transitionsfaktor-Gens [METex14], Rearranged During Transfection [RET] oder C-ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt.

Der pU definiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage.

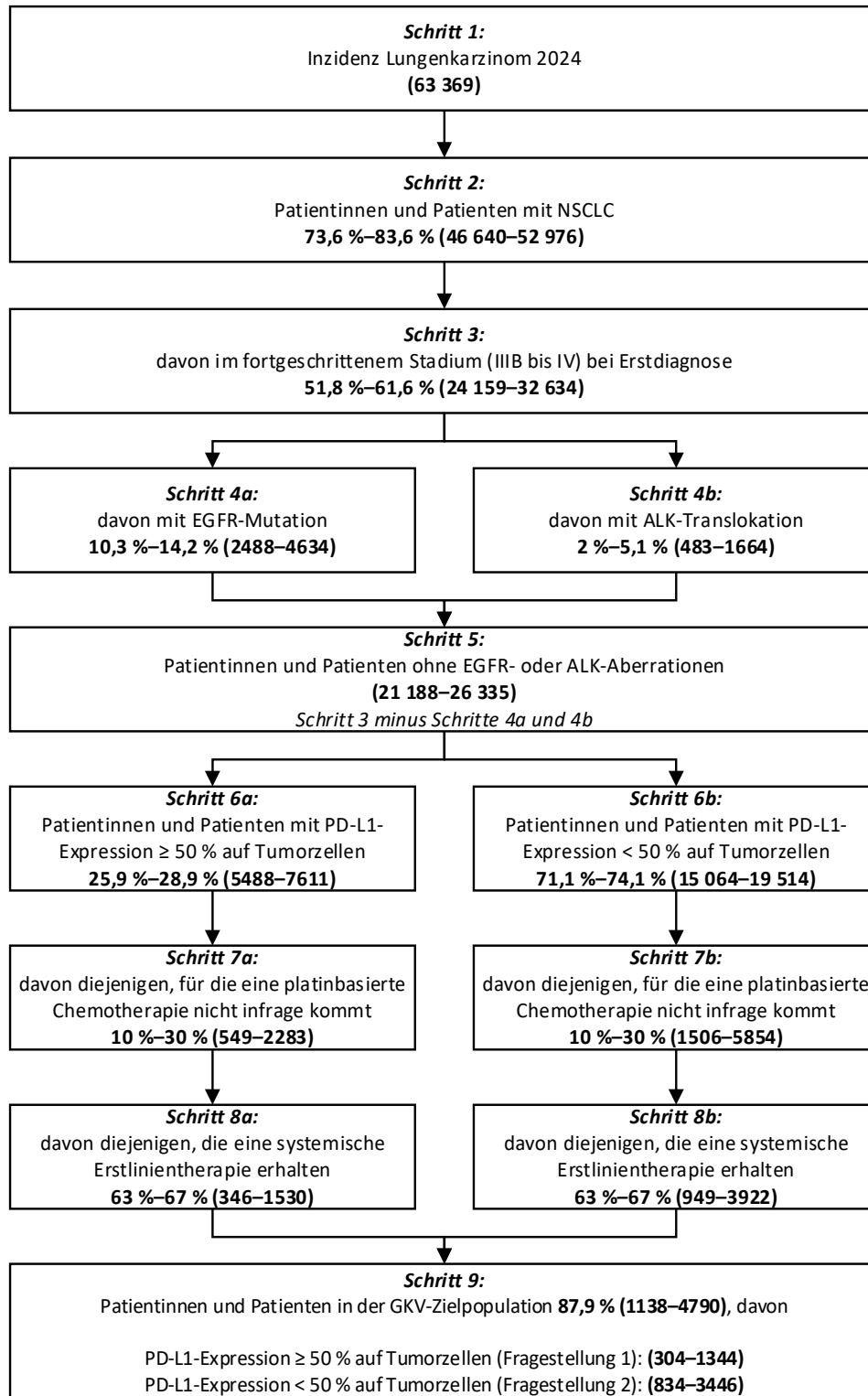
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen großen Bedarf an Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes – hohes Alter und / oder Komorbiditäten – nur begrenzte Behandlungsalternativen haben. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % besteht laut pU ein erhöhter therapeutischer Bedarf.

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

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 untere als auch die obere Grenze 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 fortgeschrittenem NSCLC (IIIB bis IV) bei Erstdiagnose

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV verweist der pU auf die Tragenden Gründe zu 4 Beschlüssen [7-10]. Die dort angeführten Anteilswerte basieren laut pU auf 4 Quellen [11-14]. Für die untere Grenze leitet er anhand der monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. [13] einen Anteil in Höhe von 51,8 % der Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 7. Auflage) ab. Dieser basiert auf Angaben zu insgesamt 732 Patientinnen und Patienten, bei denen zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 ein NSCLC neu diagnostiziert wurde. Für die obere Grenze verweist der pU auf die deutsche Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-

Studie [14]. Von insgesamt 513 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus Deutschland befanden sich 61,6 % im Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 6. Auflage).

Die Spanne (51,8 % bis 61,6 %) überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 2 und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 24 159 bis 32 634 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

Schritt 4a: 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 die REASON-Studie [15] und eine Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [16] sowie auf Verfahren zur frühen Nutzenbewertung in ähnlichen 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 metastasiertem NSCLC ausgewertet wurden [15].

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 [16].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU eine Anzahl von 2488 bis 4634 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation

Für die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation (2,0 % bis 5,1 %) zieht der pU 2 Verfahren zu früheren Nutzenbewertungsverfahren [17,20] sowie eine Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [16] heran. Die untere Grenze in Höhe von 2,0 % entnimmt der pU der frühen Nutzenbewertung zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [20] sowie den Tragenden Gründe zum Beschluss zu Cemiplimab aus dem Jahr 2022 [17]. Die obere Grenze von 5,1 % basiert erneut auf der Auswertung des CRISP-Registers aus Schritt 4a, bezogen auf 2344 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf das Vorliegen von ALK-Translokationen verfügbar ist [16].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU eine Anzahl von 483 bis 1664 Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation

Der pU bildet zunächst die Summe (2972 bis 6298) der Patientinnen und Patienten mit EGFR- und ALK-positivem NSCLC (Schritt 4a und 4b) und zieht diese anschließend von den in Schritt 3 ermittelten Patientenzahlen ab. Somit ergibt sich eine Anzahl von 21 188 bis 26 335 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % auf Tumorzellen

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 50 % verweist der pU auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen zu Nivolumab (2021) [21], Cemiplimab (2022) [17] und Selpercatinib (2022) [9]. Die dort aufgeführten Anteilswerte basieren auf 2 randomisierten kontrollierten Studien, in die jeweils Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV und ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation zur Erstlinientherapie eingeschlossen wurden. Der Anteilswert der unteren Grenze basiert auf der Studie CheckMate-9LA. Dieser lässt sich auf Basis von 671 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit quantifizierbarem PD-L1-Status ein Anteilswert von 25,9 % für eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 50 % entnehmen [22]. Als obere Grenze setzt er auf Basis von 1729 Patientinnen und Patienten mit Proben zur Ermittlung des PD-L1 Status in der Studie KEYNOTE-024 einen Anteilswert von 28,9 % für eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 50 % an [23]. Mittels dieser Spanne berechnet der pU eine Anzahl von 5488 bis 7611 Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 50 %.

Schritt 6b: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen

Für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 50 % setzt der pU die zu Schritt 6a komplementäre Spanne von 71,1 % bis 74,1 % an. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 15 064 bis 19 514 Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 50 %.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt, zieht der pU die MOON-OSS Studie heran. In dieser italienischen, multizentrischen und retrospektiven Beobachtungsstudie wurden im Zeitraum von Januar 2015 bis Juni 2017 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV (PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen und ohne EGFR- und ALK-Mutationen), für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kam, eingeschlossen. Ausgehend von diesen Patientinnen und Patienten wurde in der Publikation unter Bezugnahme auf die Population mit erhaltener Erstlinientherapie eine Spanne von 10 % bis 30 % ermittelt, für die eine platinbasierte Kombinationschemotherapie als nicht geeignet eingestuft wurde [24].

Der pU nimmt an, dass die Spanne auch für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gilt und überträgt die gleichen Anteilswerte jeweils auf die Schritte 6a und 6b. Er ermittelt somit eine Anzahl von:

- 549 bis 2283 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen (Schritt 7a) und
- 1506 bis 5854 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $< 50\%$ auf Tumorzellen (Schritt 7b).

Schritt 8: Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Der pU argumentiert, dass eine platinbasierte Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Alter und / oder einem schlechten Allgemeinzustand in vielen Fällen nicht infrage kommt. Aus denselben Gründen erhalten diese laut pU häufig auch keine systemische Erstlinientherapie. Für die Bestimmung der Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, legt er die Ergebnisse von 2 retrospektiven Kohortenstudien, in die jeweils Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem [25] bzw. metastasiertem NSCLC [26] ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aus der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank eingeschlossen wurden, zugrunde.

Für die untere Grenze zieht der pU die Publikation von Liu et al. [26] heran. Dieser lässt sich entnehmen, dass von 22 575 Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 2017 bis 2022 mit metastasiertem NSCLC diagnostiziert wurden, 24 % (5418, eigene Berechnung) einen ECOG-PS 2 bis 3 aufwiesen. Davon wiederum erhielten 37 % keine systemische Erstlinientherapie. Dazu geht der pU im Umkehrschluss davon aus, dass 63 % der Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt, eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Für die obere Grenze umfasst die herangezogene Publikation von Judd et al. [25] für den Zeitraum von 2011 bis 2020 Angaben zu 6528 Patientinnen und Patienten im Alter > 80 Jahre bzw. zu 8611 Patientinnen und Patientin mit einem ECOG-PS > 2 . Demnach erhalten 35 % bzw. 33 % dieser Patientinnen und Patienten keine systemische Erstlinientherapie. Der pU legt im Umkehrschluss einen Anteilswert von 67 % für die obere Grenze zugrunde.

Demnach geht der pU davon aus, dass 63 % bis 67 % der Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt, eine systemische Erstlinientherapie erhalten. Er geht davon aus, dass dies unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression gleichermaßen gilt und ermittelt somit eine Anzahl von

- 346 bis 1530 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen (Schritt 8a) und

- 949 bis 3922 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen (Schritt 8b).

Schritt 9: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,9 % [27,28] ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 1138 bis 4790 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon

- 304 bis 1344 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression \geq 50 % auf Tumorzellen (Fragestellung 1) und
- 834 bis 3446 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen (Fragestellung 2).

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 ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt. Dieser Aspekt wird nachfolgend näher erläutert.

Bei seiner Herleitung berücksichtigt der pU für die Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV. Die zu betrachtende Patientenpopulation lässt sich aber vielmehr in 2 Patientengruppen unterteilen. Der pU berücksichtigt in seinem Vorgehen die im Betrachtungsjahr neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Patientengruppe 1), für die eine Erstlinienbehandlung infrage kommt. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren und für die eine Erstlinientherapie in diesen Stadien ebenfalls infrage kommt (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen vernachlässigt.

Im Folgenden werden weitere maßgebliche Unsicherheitsfaktoren zur Herleitung der Zielpopulation näher 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 fortgeschrittenem NSCLC (IIIB bis IV) bei Erstdiagnose

Für die Anteilswerte in diesem Schritt ist zu beachten, dass die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 bis 2010 [13,14] und damit einem länger zurückliegenden Zeitraum stammen.

Der pU definiert die Patientengruppe mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV gemäß UICC, 7. Auflage. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass vom pU herangezogenen Quellen teilweise auf der UICC, 6. Auflage [14] basieren. Mittlerweile ist jedoch bereits die 8. UICC-Auflage verfügbar. Dies kann zu Unsicherheiten führen, da sich teilweise Änderungen in den Stadienklassifikationen (u. a. im Stadium III) und den Anteilswerten für die einzelnen Stadien ergeben.

Zu Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation

Zu den vom pU berechneten Anteilswerten der oberen Grenze sowohl für den Schritt 4a als auch 4b, basierend auf Daten des CRISP-Registers [16], ist folgendes zu beachten: Die Anteilswerte beziehen sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, für die im CRISP-Register ein Testergebnis auf eine entsprechende Aberration berichtet wird [16]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis liegt bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Tumorphistologie deutlich höher (72,5 % bzw. 73,7 % mit vorliegendem Testergebnis bei EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen) als bei den Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorphistologie (25,8 % bzw. 24,1 % mit vorliegendem Testergebnis bei EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen). Da EGFR- und ALK-Aberrationen häufiger bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie auftreten und der pU die Anteilswerte ausschließlich auf Basis der Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis schätzt, kann der jeweilige Anteil der oberen Grenze von dem seitens des pU berechneten Wert nach unten abweichen.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation

Der pU grenzt die Zielpopulation in diesem Schritt auf Patientinnen und Patienten ein, die keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen. Dieses Kriterium ergibt sich aus den Angaben zu der Zulassungsstudie in Abschnitt 5.1 der Fachinformationen [1,2]. Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der

Therapie mit Atezolizumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation [30,31] oder RET-Fusion [32] sind jeweils Wirkstoffe zur stratifizierten Therapie in der Erstlinie zugelassen (z. B. [30-32]). Diese Patientinnen und Patienten sind demnach nicht von der seitens des G-BA zugrunde liegenden Operationalisierung der Zielpopulation umfasst.

Zu Schritt 6a und 6b: Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ auf Tumorzellen

Die Anteilswerte für eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ basieren ursprünglich auf Patientengruppen mit metastasiertem NSCLC und einem ECOG-PS 0 bis 1 [22,23]. Dabei ist die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Unsicherheit behaftet. Da in der Zulassungsstudie [1,2] insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 umfasst sind, ist das Heranziehen von Anteilswerten von Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 bis 1 mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt

Gemäß der Auswahlkriterien aus Abschnitt 5.1 der Fachinformationen zu Atezolizumab [1,2] sind Patientinnen und Patienten im Alter von > 80 Jahren oder mit ECOG-PS 3 oder im Alter ≥ 70 Jahre mit relevanten Komorbiditäten oder mit ECOG-PS 2 und relevanten Komorbiditäten nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet (siehe Abschnitt II 1.1). Dies stimmt grundsätzlich mit den Erkenntnissen der MOON-OSS Studie [24] überein, demnach sind fortgeschrittenes Alter, Komorbiditäten und ein schlechter ECOG-PS neben sozialen Gründen ausschlaggebend für die Entscheidung gegen eine platinbasierte Therapie. Jedoch ist anzumerken, dass basierend auf den Angaben der Studie nicht auszuschließen ist, dass Patientinnen und Patienten, die gemäß der MOON-OSS Studie [24] als ungeeignet eingestuft wurden, nicht die Auswahlkriterien gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformationen [1,2] erfüllen.

In der Publikation zur MOON-OSS Studie [24] fehlen Angaben zu der Population (z. B. Basischarakteristika, absolute Anzahlen) zu der die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die keine platinbasierte Chemotherapie erhalten, ins Verhältnis gesetzt wurde, um die Anteilsspanne von 10% bis 30% zu berechnen. Ferner bezieht sich die Anteilsspanne der MOON-OSS Studie [24] ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Status $< 50\%$. Der pU setzt diese jedoch gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Status $\geq 50\%$ an. Die Übertragbarkeit des Anteilswertes auf Patientinnen und Patienten aus Schritt 6a ist daher mit Unsicherheit versehen.

Zu Schritt 8: Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Die Anteilsspanne umfasst in der unteren Grenze ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 2 [26] und in der oberen Grenze ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter > 80 Jahren [25]. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 oder einem Alter \geq 70 Jahren, die jeweils eine relevante Komorbidität haben, kommen jedoch gemäß der Auswahlkriterien in Abschnitt 5.1 der Fachinformationen von Atezolizumab [1,2] ebenso nicht für eine platinbasierte Therapie infrage. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert dadurch abweicht.

Zudem geht der pU für die Anteilsspanne davon aus, dass diese für alle Patientinnen und Patienten, unabhängig vom PD-L1-Status, gilt. In einer der beiden Publikationen (Liu et al. [26]) wird jedoch auf eine negative Korrelation zwischen keiner dokumentierten Therapie und dem PD-L1-Status hingewiesen, sodass für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % auf Tumorzellen ein etwas höherer Anteil an Erstlinienbehandlungen bzw. für diejenigen mit PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen ein etwas niedrigerer Anteil an Erstlinienbehandlungen vorliegen könnte.

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass es sich bei beiden Publikationen [25,26] lediglich um Abstracts handelt, denen keine detaillierten Informationen zu den Methoden und Ergebnissen zu entnehmen sind. Zudem ist insgesamt unsicher, inwiefern die US-amerikanischen Ergebnisse dem derzeitigen deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Für die obere Grenze ist darauf hinzuweisen, dass grundsätzlich auch alle Patientinnen und Patienten für eine Erstlinientherapie infrage kommen können. Diese Annahme deckt sich mit den Ergebnissen der MOON-OSS Studie [24], demnach erhielten alle Patientinnen und Patienten, für die keine platinbasierte Chemotherapie infrage kam, eine Erstlinienbehandlung.

Die vom pU angegebene Anteilsspanne zu Schritt 8 ist aufgrund der genannten Aspekte in der unteren Grenze mit Unsicherheit behaftet und in der oberen Grenze unterschätzt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung 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 [33] 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 1449 bis 6102 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (ohne Berücksichtigung eines GKV-Anteils), davon

- 387 bis 1712 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen (Fragestellung 1) und
- 1062 bis 4390 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $< 50\%$ auf Tumorzellen (Fragestellung 2).

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 mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist ^b ; Erstlinienbehandlung, davon	1138–4790	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt: Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, werden vernachlässigt.
	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen (Fragestellung 1)	304–1344	
	mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf Tumorzellen (Fragestellung 2)	834–3446	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten 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 keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</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:

- 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; mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen (Fragestellung 1):
 - Pembrolizumab als Monotherapie oder
 - Cemiplimab als Monotherapie
- 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; mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf Tumorzellen (Fragestellung 2):
 - Gemcitabin als Monotherapie oder
 - Vinorelbin als Monotherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Das zu bewertende Arzneimittel Atezolizumab ist in 2 Darreichungsformen (intravenös [i. v.] [1] und subkutan [s. c.] [2]) verfügbar.

Für die Behandlung mit Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie werden ausschließlich die Kosten für die i. v. Darreichungsform berücksichtigt, da diese die wirtschaftlichste Darreichungsform darstellt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,2,34-37].

Da in den Fachinformationen [1,2,34-37] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Atezolizumab (i. v. / s. c.) [1,2] geht der pU von einem Behandlungsmodus 1-mal alle 3 Wochen (1200 mg Atezolizumab i. v. bzw. 1875 mg Atezolizumab s. c.) aus. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation zur i. v. Darreichung [1] auch abweichende Behandlungsschemata möglich sind. Demnach kann Atezolizumab (i. v.) sowohl in einer höheren Frequenz mit geringerer Dosierung (840 mg alle 2 Wochen) als auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (1680 mg alle 4 Wochen) verabreicht werden. Unter Berücksichtigung dieser abweichenden Behandlungsschemata würde sich eine höhere (1-mal alle 2 Wochen) bzw. niedrigere (1-mal alle 4 Wochen) Anzahl an Behandlungstagen ergeben.

Für Pembrolizumab legt der pU einen Behandlungsmodus 1-mal alle 3 Wochen (200 mg) zugrunde. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass Pembrolizumab gemäß Fachinformation neben dem vom pU gewählten Behandlungsmodus auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (1-mal alle 6 Wochen mit 400 mg) verabreicht werden kann [35], sodass die Anzahl der Behandlungstage auch geringer liegen kann als vom pU ausgewiesen

Für Gemcitabin rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr nicht und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnungen der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet ergibt sich eine geringfügig niedrigere Anzahl (39,0) der Behandlungstage pro Jahr als vom pU (39,1) veranschlagt.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,2,34-37].

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

Der Verbrauch von Vinorelbin (i. v.) und Gemcitabin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel [38] unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts Erwachsener von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [39].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Atezolizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2024 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Vinorelbin (i. v.) stehen für beide Wirkstärken (10 mg und 50 mg) wirtschaftlichere Packungsgrößen eines weiteren Herstellers (10-mal 10 mg bzw. 10-mal 50 mg) [36] zur Verfügung als beim vom pU veranschlagten Präparat (1-mal 10 mg bzw. 1-mal 50 mg).

Für Gemcitabin lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 1000 mg pro Behandlungstag) eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 2000 mg).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nicht nachvollziehbar, da gemäß den Fachinformationen [1,34-37] Kosten für die Infusionen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Darüber hinaus können für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pembrolizumab – weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,2,34,36,37].

Für Atezolizumab (i. v.), Cemiplimab, Pembrolizumab, Gemcitabin und Vinorelbin (i. v.) berücksichtigt der pU die Kosten für die parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung [40,41], je nach angewendetem Behandlungsschema sowie bei anderer Rundung der Zyklenzahl (siehe Abschnitt II 2.1) abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Atezolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 67 767,78 € (s. c. Anwendung) bzw. in Höhe von 69 507,78 € (i. v. Anwendung, 1-mal alle 3 Wochen). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und, im Fall der i. v. Darreichungsform, zusätzlich aus Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für beide Darreichungsformen (3 wöchige i. v. Anwendung bzw. s. c. Anwendung) plausibel. Bei Berücksichtigung abweichender Behandlungsschemata von Atezolizumab (i. v.) können auch höhere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen (siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2). Für beide Darreichungsformen (i. v. / s. c.) fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe – ausschließlich für die i. v. Darreichungsform – können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

Für die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist folgendes zu beachten:

Für Vinorelbin (i. v.) sind die angegebenen Arzneimittelkosten überschätzt, da wirtschaftlichere Packungsgrößen vorhanden ist als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Gemcitabin sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, trotz Verfügbarkeit einer wirtschaftlicheren Stückelung als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3) und trotz rundungsbedingter Abweichung bei der Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Cemiplimab und Pembrolizumab (unabhängig von der Anwendung alle 3 oder alle 6 Wochen [siehe Abschnitt II 2.1]) sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel.

Für alle aufgeführten Wirkstoffe können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Kosten für die Infusionstherapie oder Laborleistungen) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe können abweichen. Zudem können für Pembrolizumab je nach Behandlungsmodus (alle 6 statt alle 3 Wochen) (siehe Abschnitt II 2.1) auch geringere Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen.

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-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist; Erstlinienbehandlung	67 767,78 ^{b, c}	0 ^{b, c}	0 ^b –1740,00 ^c	67 767,78 ^b – 69 507,78 ^c	Die Arzneimittelkosten sind für beide Darreichungsformen plausibel. Bei Berücksichtigung abweichender Behandlungsmodi von Atezolizumab (i. v.) können auch höhere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen. 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.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^d						
Cemiplimab	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist	84 068,10	0	1740,00	85 808,10	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab	infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % auf Tumorzellen; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1)	90 051,96	0	1740,00	91 791,96	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die vom pU angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe können auch abweichen. Zudem können je nach Behandlungsmodus (alle 6 statt alle 3 Wochen) auch niedrige Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen.

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-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Vinorelbin ^e	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-	7498,75– 9 352,99	0	5210,00	12 708,75– 14 562,99	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für i. v. Anwendung überschätzt, da eine wirtschaftlichere Packungsgrößen vorhanden ist als vom pU veranschlagt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Gemcitabin	Translokation aufweist mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2)	7176,81	0	3910,00	11 086,81	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

- a. Angaben des pU
- b. bezieht sich auf die s. c. Anwendung [2]
- c. bezieht sich auf die 3-wöchige i. v. Anwendung [1]
- d. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.
- e. bezieht sich auf i. v. Anwendung [36]

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 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq SC 1.875 mg [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Robert Koch-Institut. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) [online]. 2023 [Zugriff: 07.12.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html.
4. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe [online]. 2023 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
5. Statistische Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021) [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1695910722471&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&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. 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) – Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+) [online]. 2022 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8574/2022-06-16_AM-RL-XII_Pralsetinib_D-757_TrG.pdf.

8. 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) – Tepotinib (fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten) [online]. 2022 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_TrG.pdf.
9. 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) – Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) [online]. 2022 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
10. 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) – Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)) [online]. 2023 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf.
11. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom - Krebsregisterdaten zeigen Versorgung- Torsten Blum, Kees Kleihues van Tol [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. IQWiG- Berichte – Nr. 798. Auftrag: GA17-02. Version 1.0 [online]. 2019 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf.
13. C B, J. K, A. R et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): Routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ open* 2013; 3(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560>.
14. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860372> T4 - EPICLIN-Lung study.

15. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoconomics 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>.
16. 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>.
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 - Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) [online]. 2022 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-705_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 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: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_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 SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-59_crizotinib-neues-anwendungsgebiet_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

21. 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 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf.
22. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22(2): 198-211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0).
23. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
24. Camerini A, Del Conte A, Pezzuto A et al. Selection Criteria and Treatment Outcome for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Unfit for Platinum-Based First-Line Therapy: Results of the MOON-OSS Observational Trial. *Cancers (Basel)* 2022; 14(24). <https://doi.org/10.3390/cancers14246074>.
25. Judd J, Handorf EA, Gupta B, Edelman MJ. First-line (1L) treatment patterns in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) who are elderly or have compromised performance status (PS). *J Clin Oncol* 2022; 40(16_suppl): e18783-e18783. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e18783.
26. Liu SV, Sussell J, Boudreau D et al. Treatment patterns and unmet need for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status: A real-world evidence study. *J Clin Oncol* 2023; 41(16_suppl): 9077. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9077.
27. Statistische Bundesamt. Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2023: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2023 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=1&levelid=1619682438765#abreadcrumb>.
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2024 [Zugriff: 07.05.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.

29. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
30. Novartis Pharma. Mekinist 0,5 mg Filmtabletten, Mekinist 2 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
31. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln, Tafinlar 75 mg Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
32. Lilly Deutschland. Retsevmo [online]. 2024 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
33. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf>.
34. Regeneron Ireland Designated Activity Company. Fachinformation LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. axinovo. vinorelbin axios 10 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
37. AqVida. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml; Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://www.aqvida.de/>.
38. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known; 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.
39. Statistische Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
40. 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.

41. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.