



IQWiG-Berichte – Nr. 859

**Atezolizumab
(NSCLC, Kombination mit
nab-Paclitaxel und
Carboplatin) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-84
Version: 1.1
Stand: 30.03.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Atezolizumab (NSCLC, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.09.2019

Interne Auftragsnummer

A19-84

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Vanessa Voelskow
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Atezolizumab, Carboplatin, Nab-Paclitaxel, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02367781

Keywords: Atezolizumab, Carboplatin, Nab-Paclitaxel, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02367781

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	13
2.3 Fragestellung 1: PD-L1-Expression (TPS) < 50 %	14
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	15
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	27
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	29
2.3.2.3 Ergebnisse	31
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	39
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	43
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	48
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	50
2.4 Fragestellung 2: PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 %	52
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	52
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	52
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	52
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	52
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	53
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	54
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	54

2.6.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	55
2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	56
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung.....	56
2.6.3.2	Studienpool	56
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	57
2.6.4.1	Studiendesign und Population	57
2.6.4.2	Verzerrungspotenzial	60
2.6.4.3	Ergebnisse	62
2.6.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	62
2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	63
2.6.4.3.3	Studienergebnisse.....	67
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	67
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	68
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	68
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	68
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	68
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	68
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	69
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	70
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	70
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	70
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	70
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	70
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	71
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	71
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	71
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	71
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	71

3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	76
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	76
3.2.1	Behandlungsdauer	77
3.2.2	Verbrauch	78
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	79
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	80
3.2.6	Versorgungsanteile	81
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	81
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	82
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	82
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	82
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	84
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	85
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
5	Literatur	89
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	96
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	110
	Anhang C – Angaben zu Folgetherapien	115
	Anhang D – Ergänzende Darstellung zum Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS).....	117
	Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin.....	5
Tabelle 3: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin.....	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	26
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel+ Carboplatin	27
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	29
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel+ Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	30
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	32
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	41
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	44
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zu nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	49
Tabelle 18: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	53

Tabelle 19: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	83
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	84
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	85
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin	111
Tabelle 23: Häufige Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	113
Tabelle 24: Angaben zu gegen Krebs gerichteten Folgetherapien, die nicht per Protokoll vorgesehen waren ^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (Studie IMpower130)	115
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, NEM-Population, Datenschnitt: 04.09.2018	96
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	96
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	97
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	97
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	98
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	98
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	99
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	99
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	100
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	100
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Bluthusten (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	101
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	101
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018	102
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	102

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	103
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	103
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	104
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (Thorax) (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	104
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	105
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	105
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	106
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	106
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	107
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	107
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	108
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Induktions- und Erhaltungsphase, WT-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	108
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Induktions- und Erhaltungsphase, WT-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	109
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NCoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018.....	118

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastic Lymphoma Kinase (anaplastische Lymphomkinase)
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BSC	Best supportive Care
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IC	Immune Cells (Immunzellen)
IFN- γ	Interferon-Gamma
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Independent Review Facility (unabhängiges Reviewkomitee)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich)
NEoM	Niedrige PD-L1-Expression ohne Mutation (Patientinnen und Patienten mit einer näherungsweise PD-L1-Expression [TPS] < 50 % ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)
NSCLC	non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RKI	Robert Koch-Institut
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes UE
TC	Tumor cells (Tumorzellen)
tGE	Tumor gene expression (Tumor-Gen-Expression)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
WT	Wildtyp (Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.09.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 30.03.2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 20.12.2019. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Entgegen der Aussage in Version 1.0 der Dossierbewertung trifft die Annahme eines Mindestabstands von 21 Tagen zwischen einem Therapieabbruch und dem Start einer Folgetherapie mit Atezolizumab für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der Studie IMpower130 nicht zu. In der Studie IMpower130 gab es keine Vorgaben zu einem einzuhaltenden Mindestabstand zwischen dem Abbruch der Behandlung und dem Beginn einer Folgetherapie. Dies führt zur Anpassung der Abschnitte 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2.

Die Änderungen haben keine Auswirkungen auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 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 in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.09.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht plattenepithelialer Histologie, die keine Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen und kein Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positives NSCLC haben.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % ^c	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
2	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % ^c	Pembrolizumab als Monotherapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

c. Für die Behandlung mit Atezolizumab wird eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an einen TPS < 50 % bzw. eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an einen TPS ≥ 50 % gewertet (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score

Die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen Teilfragestellung 2 bzw. Teilfragestellung 1 des pU.

Für Fragestellung 1 benennt der pU zwar die in Tabelle 2 dargestellten Optionen des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er weicht allerdings insofern von der Festlegung des G-BA ab, als er alternativ dazu die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA um eine mögliche additive Gabe von Bevacizumab (zusätzlich zur jeweiligen platinhaltigen Zweifachkombinations-Chemotherapie) unter Beachtung des Zulassungsstatus für bestimmte Patientinnen und Patienten erweitert. Darüber hinaus sieht der pU die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab als notwendige Ergänzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Den Ergänzungen des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt. Da hierdurch jedoch keine potenziell relevanten Studien ausgeschlossen werden und der pU selbst seine Bewertung gegenüber einer der vom G-BA festgelegten Optionen (Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel) durchführt, bleibt das Vorgehen für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Bei Fragestellung 2 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und benennt die Monotherapie mit Pembrolizumab.

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.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 %

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie IMpower130 herangezogen.

Bei der Studie IMpower130 handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin mit nab-Paclitaxel + Carboplatin. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepithelialem NSCLC im Stadium IV unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression sowie von einer EGFR- oder ALK-positiven Tumormutation eingeschlossen, obgleich PD-L1-Expression, EGFR- und ALK-Status für einen Studieneinschluss bekannt sein mussten. Weiteres Einschlusskriterium war ein guter bis maximal leicht eingeschränkter Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status[ECOG PS] ≤ 1). Eine Vorbehandlung gegen das Stadium IV war außer einer zielgerichteten Therapie bei Vorliegen einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nicht erlaubt.

Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe wurde in der Studie IMpower130 über den Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen (TC) und PD-L1-positiver Immunzellen (IC) bestimmt. Eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Annäherung an einen Tumor Proportion Score (TPS) < 50 % gemäß Fragestellung des G-BA angesehen. Komplementär dazu wird eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an eine PD-L1-Expression ≥ 50 % gemäß TPS gewertet.

In die Studie IMpower130 wurden insgesamt 723 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (N = 483) oder nab-Paclitaxel + Carboplatin (N = 240) zugeteilt.

Die Behandlung mit Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin erfolgte jeweils gemäß den Vorgaben der Fachinformationen zu Atezolizumab und nab-Paclitaxel. Im Interventionsarm folgte auf die Induktionsphase mit 4 oder 6 Zyklen eine Erhaltungsphase mit ausschließlicher Gabe von Atezolizumab. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten nach Abschluss von 4 oder 6 Zyklen als Erhaltungstherapie nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes Best supportive Care (BSC) oder Pemetrexed.

Die primären Endpunkte der Studie IMpower130 sind das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben (PFS). Des Weiteren wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen

Der pU legt im Dossier Auswertungen zu 2 Teilpopulationen der Studie IMpower130 vor:

- Die Wildtyp(WT)-Population umfasst Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, dies sind insgesamt 685 Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: N = 456; Vergleichsarm: N = 229).
- Die Niedrige PD-L1-Expression ohne Mutation(NEoM)-Population schließt Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer näherungsweise PD-L1-Expression gemäß TPS von < 50 % (TC0/1/2 und IC0/1/2) ein. Die NEoM-Population umfasst insgesamt 554 Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: N = 368; Vergleichsarm: N = 186).

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin bei Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % stellt die NEoM-Population die bestmögliche Annäherung an die Population gemäß Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung dar und ist daher primär heranzuziehen.

Allerdings liegen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ausschließlich Auswertungen zur WT-Population vor. Da jedoch die WT-Population < 20 % der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % (TC3 oder IC3) umfasst, werden die Ergebnisse zu Nebenwirkungen der WT-Population zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Datenschnitte

Für die laufende Studie IMpower130 liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 15.03.2018 (1. Datenschnitt): finale PFS-Analyse und Interimsanalyse für Gesamtüberleben
- 04.09.2018 (2. Datenschnitt): Analyse für Gesamtüberleben

Beim 1. Datenschnitt wurden planmäßig alle für die Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ein 2. Datenschnitt angefordert. Es wird für alle Endpunkte jeweils der letzte verfügbare Datenschnitt herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMpower130 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle Ergebnisse der in die

vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die NEM-Population zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 04.09.2018 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Für die Endpunkte Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigt sich für die NEM-Population jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)

Für die Endpunkte Alopezie, Bluthusten, Dyspnoe, Husten, Mundschmerzen, sowie periphere Neuropathie, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Thorax) und Schmerzen (andere) zeigt sich für die NEM-Population jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich für die NEM-Population jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte emotionale Funktion, körperliche Funktion und Rollenfunktion ergibt sich daraus jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigen sich allerdings Effektmodifikationen. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und kognitive Funktion ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zu Studienbeginn jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin. Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen zu Studienbeginn gibt es für diese Endpunkte jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt soziale Funktion ergibt sich für Nieraucher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin. Für ehemalige und aktive Raucher gibt es dagegen jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die folgenden Ergebnisse zu Nebenwirkungen umfassen den Zeitraum der Induktions- und Erhaltungsphase.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Für die Endpunkte SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) liegen weder für die NEoM-Population noch für die WT-Population verwertbare Auswertungen vor, weil möglicherweise relevante Anteile an Ereignissen nicht berücksichtigt werden. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich für die WT-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich für die WT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungssarmen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Die Auswahl spezifischer UEs war ausschließlich für schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) möglich.

Bei den spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Synkope und Dyspnoe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) > 50 %

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: PD-L1-Expression (TPS) < 50 %

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich für einzelne Subgruppen. Dies sind 1 positiver Effekt für Nieraucher für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem Ausmaß erheblich sowie 2 negative Effekte für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zu Studienbeginn für den globalen Gesundheitsstatus und die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering.

Für einen großen Teil der Endpunkte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine oder keine verwertbaren Ergebnisse vor. Basierend auf den verfügbaren Auswertungen zu Nebenwirkungen zeigt sich insbesondere ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für die schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4, Gesamtrate) mit dem Ausmaß gering sowie jeweils ein Anhaltspunkt für

einen höheren Schaden bei den spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) unterschiedlichen Ausmaßes.

Da für die weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs sowie immunvermittelte schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) jedoch keine verwertbaren Auswertungen vorliegen, ist es nicht möglich eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Zusammenfassend ist damit für erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % ein Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) > 50 %

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression [TPS] > 50 %) liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin.

Tabelle 3: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % ^c	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt ^d
2	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % ^c	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

c. Für die Behandlung mit Atezolizumab wird eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an einen TPS < 50 % bzw. eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an einen TPS ≥ 50 % gewertet (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

d. In die Studie IMpower130 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzellen; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzellen; TPS: Tumor Proportion Score

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht plattenepithelialer Histologie, die keine Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen und kein Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positives NSCLC haben.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % ^c	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
2	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % ^c	Pembrolizumab als Monotherapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

c. Für die Behandlung mit Atezolizumab wird eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an einen TPS < 50 % bzw. eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an einen TPS ≥ 50 % gewertet (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score

Die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen Teilfragestellung 2 bzw. Teilfragestellung 1 des pU.

Für Fragestellung 1 benennt der pU zwar die in Tabelle 4 dargestellten Optionen des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er weicht allerdings insofern von der Festlegung des G-BA

ab, als er alternativ dazu die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA um eine mögliche additive Gabe von Bevacizumab (zusätzlich zur jeweiligen platinhaltigen Zweifachkombinations-Chemotherapie) unter Beachtung des Zulassungsstatus für bestimmte Patientinnen und Patienten erweitert. Darüber hinaus sieht der pU die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab als notwendige Ergänzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Den Ergänzungen des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1). Da hierdurch jedoch keine potenziell relevanten Studien ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 2.3.1) und der pU selbst seine Bewertung gegenüber einer der vom G-BA festgelegten Optionen (Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel) durchführt, bleibt das Vorgehen für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Bei Fragestellung 2 (PD-L1-Expression [TPS] ≥ 50 %) folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und benennt die Monotherapie mit Pembrolizumab.

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.

2.3 Fragestellung 1: PD-L1-Expression (TPS) < 50 %

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 09.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 03.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 01.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 14.10.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GO29537 (IMpower130 ^b)	ja	ja	nein
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IMpower130	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht platteneitheliale NSCLC im Stadium IV und ECOG-PS ≤ 1, therapienaiv bezogen auf das Stadium IV ^b	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (N = 483) nab-Paclitaxel + Carboplatin (N = 240) davon relevante Teilpopulationen: ▪ NEM-Population ^c ▫ Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (n = 368) ▫ nab-Paclitaxel + Carboplatin (n = 186) ▪ WT-Population ^d ▫ Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (n = 456) ▫ nab-Paclitaxel + Carboplatin (n = 229)	Screening: 28 Tage vor Behandlungsbeginn Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^e , inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Tod Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor	131 Studienzentren in: Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Israel, Kanada, Spanien, USA 04/2015–laufend Datenschnitte: ▪ 15.03.2018: finale PFS-Analyse und Interimsanalyse für Gesamtüberleben (präspezifiziert) ▪ 04.09.2018: Analyse für Gesamtüberleben (Anforderung durch EMA)	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation konnten nur nach Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen entsprechenden zielgerichteten Therapie eingeschlossen werden.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen</p> <p>d. Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen</p> <p>e. Im Interventionsarm war eine Weiterbehandlung mit Atezolizumab über Krankheitsprogression hinaus möglich, wenn im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; n: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NEoM: Niedrige PD-L1-Expression ohne Mutation; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; WT: Wildtyp						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
IMpower130	<p><u>Induktionsphase (4 oder 6 Zyklen à 21 Tage):</u> Atezolizumab 1200 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus</p> <p>+</p> <p>Carboplatin AUC 6 mg/ml/min i. v. an Tag 1 eines Zyklus</p> <p>+</p> <p>nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u> Atezolizumab^b 1200 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus</p>	<p><u>Induktionsphase^a (4 oder 6 Zyklen à 21 Tage):</u></p> <p>Carboplatin AUC 6 mg/ml/min i. v. an Tag 1 eines Zyklus</p> <p>+</p> <p>nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase^a:</u> nach Ermessen des Arztes: BSC oder Pemetrexed^c</p>
<p>Dosisanpassungen bei Toxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung bis zu 105 Tage bei ausgewählten UEs erlaubt; bei längerer Unterbrechung sollte die Behandlung abgebrochen werden^d ▪ Carboplatin und nab-Paclitaxel: Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung gemäß Protokoll erlaubt; Abbruch der Therapie bei Grad 4 Diarrhö oder Mukositis / Stomatitis und nach 2 Dosisreduktionsschritten bei allen anderen Grad 4 Toxizitäten ▪ Bei Unterbrechung einer Behandlungskomponente über 1 Zyklus hinaus sollte der nächste Zyklus erst dann starten, wenn wieder alle Komponenten gegeben werden können. Bei geplanter Verzögerung der Chemotherapie um ≥ 2 Wochen sollte Atezolizumab ohne Chemotherapie verabreicht werden, wenn keine Kontraindikationen vorlagen. ▪ Bei Abbruch einer Behandlungskomponente wegen Unverträglichkeit konnten die restlichen Komponenten bis zur Progression oder Verlust des klinischen Nutzens weiter verabreicht werden. 		
<p>Prämedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vor der Atezolizumab Infusion ab Zyklus 2: Antihistaminika ▪ vor der Carboplatin-Infusion: Antiemetika <p>Vorbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche zugelassene Krebstherapie einschließlich Hormontherapie ≤ 21 Tage (TKIs ≤ 7 Tage) vor Beginn der Studienbehandlung; Strahlentherapie mit kurativem Einsatz ≤ 6 Monate vor Randomisierung ▪ andere Prüfpräparate mit therapeutischer Absicht ≤ 28 Tagen vor Randomisierung ▪ CD137-Agonisten oder Checkpointinhibitoren, PD-1- und anti-PD-L1-Antikörper ▪ CTLA-4-Antikörper ≤ 6 Wochen vor Randomisierung ▪ systemische immunstimulatorische Arzneimittel (z. B. Interferone oder Interleukin-2) ≤ 4 Wochen vor Randomisierung oder der 5-fachen Halbwertszeit, je nachdem, was länger ist (Vorbehandlung mit Krebsimpfstoffen war erlaubt) ▪ systemische Immunsuppressiva (z. B. Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und TNF-Inhibitoren) ≤ 2 Wochen vor Randomisierung (ausgenommen: niedrig dosierte systemische Kortikosteroide) 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormonersatztherapie ▪ Weiterführung einer prophylaktischen oder therapeutischen Antikoagulation (z. B. niedermolekulares Heparin oder Warfarin in stabiler Dosierung) ▪ palliative Strahlentherapie (z. B. für Knochenmetastasen) ▪ systemische Kortikosteroide mit Vorsicht, zur Behandlung spezifischer Nebenwirkungen unter Atezolizumab ▪ niedrig dosierte Kortikosteroide zur Behandlung von COPD, orthostatischer Hypotonie, Nebennierenrindeninsuffizienz ▪ Mineralokortikoide (z. B. Fludrokortison) ▪ Megestrol ▪ Bisphosphonate <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche zugelassene oder experimentelle Krebstherapie bis zum Abbruch der Studienmedikation ▪ Denosumab ▪ Lebendimpfstoffe, ab 4 Wochen vor Randomisierung bis zu 5 Monate nach der letzten Atezolizumab-Dosis 	
	<p>a. Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, welche unter den Protokollversionen 1–4 eingeschlossen wurden, durften nach Krankheitsprogression und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Atezolizumab wechseln.</p> <p>b. Eine Weiterbehandlung mit Atezolizumab über Krankheitsprogression hinaus war möglich, wenn im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.</p> <p>c. Bis Protokollamendment 5 war außerdem eine Erhaltungstherapie mit Erlotinib möglich. In der Studie IMpower130 erhielt allerdings keine Patientin bzw. kein Patient solch eine Erhaltungstherapie.</p> <p>d: Bei Behandlung der Toxizität mit Kortikosteroiden durfte die Behandlung mit Atezolizumab erst nach Absetzen der Kortikosteroide oder Reduzierung der Steroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison(-äquivalent) wieder aufgenommen werden, auch wenn hierdurch die Unterbrechung über 105 Tage hinausging.</p> <p>AUC: Fläche unter der Konzentration-Zeit Kurve; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed death 1; PD-L1 Programmed death-ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; TNF Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Bei der Studie IMpower130 handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin mit nab-Paclitaxel + Carboplatin. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepithelalem NSCLC im Stadium IV unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression sowie von einer EGFR- oder ALK-positiven Tumormutation eingeschlossen, obgleich die PD-L1-Expression sowie der EGFR- und ALK-Status für einen Studieneinschluss bekannt sein mussten. Weiteres Einschlusskriterium war ein guter bis maximal leicht eingeschränkter Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status[ECOG PS] ≤ 1). Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation konnten nur nach Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen entsprechenden

zielgerichteten Therapie eingeschlossen werden. Eine sonstige Vorbehandlung gegen das Stadium IV des NSCLC war nicht erlaubt.

Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe wurde in der Studie IMpower130 zentral unter Verwendung des Ventana-PD-L1(SP142)-Immunhistochemie-Assays bestimmt. Dabei wird sowohl der Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen (TC) als auch der Anteil PD-L1-positiver Immunzellen (IC) ermittelt und dieser jeweils ins Verhältnis zum Tumoreal gesetzt. Das Ergebnis dieser Berechnungen zum prozentualen Anteil PD-L1-positiver Zellen wird für die TC und die IC jeweils in 4 Kategorien eingeteilt, die von der Kategorie 0 für eine fehlende oder sehr niedrige ($< 1\%$) PD-L1-Expression bis Kategorie 3 für eine hohe PD-L1-Expression reicht [4]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine PD-L1-Expression gemäß Ventana-SP142 von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an die Population mit einem Tumor Proportion Score (TPS) $< 50\%$ gemäß Fragestellung 1 des G-BA angesehen. Komplementär dazu wird eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 gemäß Ventana-SP142 als Annäherung an eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gemäß TPS gewertet [4-6].

Der EGFR- und ALK-Status wurde in der Studie IMpower130 während des Screenings bei allen Patientinnen und Patienten entweder zentral oder lokal bestimmt. Die zentralen Tests wurden unter anderem mit folgenden Kits durchgeführt: Ventana-anti-ALK-Assay (D5F3) (Immunhistochemie-Kit zur Bestimmung des ALK-Status), Cobas-V1 oder -V2 (jeweils Cobas-EGFR-Mutations-Tests) und Next-Generation-Sequencing (NGS).

In die Studie IMpower130 wurden insgesamt 723 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (N = 483) oder nab-Paclitaxel + Carboplatin (N = 240) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) und PD-L1-Expression (TC3 und jedes IC vs. TC0/1/2 und IC2/3 vs. TC0/1/2 und IC0/1).

Die Behandlung mit Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin erfolgte jeweils gemäß den Vorgaben der Fachinformationen zu Atezolizumab und nab-Paclitaxel [7,8]. Im Interventionsarm (Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin) folgte auf die Induktionsphase mit 4 oder 6 Zyklen eine Erhaltungsphase mit ausschließlicher Gabe von Atezolizumab. Im Vergleichsarm (nab-Paclitaxel + Carboplatin) erhielten die Patientinnen und Patienten nach Abschluss von 4 oder 6 Zyklen als Erhaltungstherapie nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers Best supportive Care (BSC) oder Pemetrexed. Die Möglichkeit zur Erhaltungstherapie mit Pemetrexed stimmt für Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand bei Ansprechen auf die und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen mit der Empfehlung zu Erhaltungstherapien in der S3-Leitlinie überein [9]. Die Erhaltungsphase mit Atezolizumab erreichten im Interventionsarm in der Wildtyp (WT)-Population (zur Definition siehe unten) 328 Patientinnen und Patienten (72,7 %). Für niedrige PD-L1-Expression ohne Mutation(NEoM)-Population (zur Definition siehe unten) liegen keine Angaben vor. Im jeweiligen Vergleichsarm erhielten in der WT-Population 45 Patientinnen und

Patienten (19,7 %) und in der NEM-Population 40 Patientinnen und Patienten (21,5 %) eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.

Auch eine Erhaltungstherapie mit Erlotinib war bis zum Inkrafttreten der Protokollversion 5 grundsätzlich möglich; allerdings erhielt in der Studie IMpower130 keine Patientin bzw. kein Patient eine solche Erhaltungstherapie.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, zur Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Tod behandelt. Eine Weiterbehandlung mit Atezolizumab über Krankheitsprogression hinaus war allerdings möglich, wenn im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Für Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm bestand bis zum Inkrafttreten der Protokollversion 5 (15.06.2016) bei entsprechender Eignung die Möglichkeit, nach Krankheitsprogression auf eine Monotherapie mit Atezolizumab wechseln. Diese Behandlung ist für die Zweitlinie eine zugelassene Therapie [7]. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 04.09.2018 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die gemäß Protokollversionen 1–4 bereits auf eine Atezolizumab-Monotherapie gewechselt waren, in der WT-Population bei 41 % (n = 94) und in der NEM-Population bei 37 % (n = 69) vor. Es ist unklar, welche Auswirkungen die Protokolländerung für die Verordnung von Folgetherapien in der Studie IMpower130 hatte. Außerhalb des Studienprotokolls erhielten 2 (1,1 %) Patientinnen und Patienten der NEM-Population aus dem Vergleichsarm Atezolizumab als Folgetherapie (siehe Tabelle 24).

Weitere Vorgaben bezüglich der Folgetherapien gab es nicht. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer gegen Krebs gerichteten Folgetherapie, die außerhalb des Studienprotokolls verabreicht wurde, lag in der NEM-Population im Interventionsarm bei 38,9 % (n = 143) und im Kontrollarm bei 41,9 % (n = 78) (siehe Tabelle 24).

Die primären Endpunkte der Studie IMpower130 sind das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben (PFS). Des Weiteren wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Relevante Teilpopulationen für Fragestellung 1 (PD-L1-Expression [TPS] < 50 %)

Der pU legt im Dossier Auswertungen zu 2 Teilpopulationen der Studie IMpower130 vor:

- Die WT-Population umfasst alle Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, aber unabhängig vom PD-L1-Status; dies sind insgesamt 685 Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: N = 456; Vergleichsarm: N = 229).
- Die NEM-Population schließt Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer näherungsweisen PD-L1-Expression gemäß TPS von < 50 % ein. Dabei ist die näherungsweise PD-L1-Expression < 50 % definiert über TC0/1/2 und IC0/1/2 gemäß Ventana-PD-L1(SP142)-Immunhistochemie-Assay (nachfolgend als PD-L1-Expression < 50 % bezeichnet). Die NEM-Population umfasst

insgesamt 554 Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: N = 368; Vergleichsarm: N = 186).

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin bei Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % stellt die NEM-Population die bestmögliche Annäherung an die Population gemäß Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung dar und wird daher primär herangezogen.

Allerdings liegen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ausschließlich Auswertungen zur WT-Population vor. Für die NEM-Population legt der pU für diese Endpunktkategorie keine Ergebnisse vor. Als Begründung führt der pU die Vergleichbarkeit der Verträglichkeit von Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression mit der Gesamtpopulation bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC an, die in verschiedenen Studien festgestellt worden sei [10-13]. Die zitierten Studien des pU sind allerdings nicht geeignet, eine vergleichbare Verträglichkeit von Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des NSCLC für unterschiedliche PD-L1-Expressionen abzuleiten (siehe Abschnitt 2.6.4.1). Für die vorliegende Nutzenbewertung wären deshalb auch für die UE(unerwünschtes Ereignis)-Endpunkte Auswertungen der NEM-Population erforderlich. Da jedoch die WT-Population < 20 % der Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: n = 88 [19,3 %], Kontrollarm: n = 43 [18,8 %]) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % umfasst, werden die Ergebnisse zu UEs der WT-Population zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zwar mit Ausnahme der Endpunkte zu Nebenwirkungen auch die Ergebnisse zur NEM-Population darstellt, zur Ableitung des Zusatznutzens allerdings die WT-Population heranzieht.

Datenschnitte

Für die Studie laufende IMpower130 liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 15.03.2018 (1. Datenschnitt): finale PFS-Analyse und Interimsanalyse für Gesamtüberleben
- 04.09.2018 (2. Datenschnitt): Analyse für Gesamtüberleben

Beim 1. Datenschnitt wurden planmäßig alle für die Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ein 2. Datenschnitt angefordert. Es wird für alle Endpunkte jeweils der letzte verfügbare Datenschnitt herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für alle Endpunkte den 1. Datenschnitt heranzieht.

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
IMpower130	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Studienende durch den Sponsor
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)	▪ bis 6 Monate nach Therapieabbruch wegen Krankheitsprogression bzw. Verlust des klinischen Nutzens (bei vorheriger Weiterbehandlung mit Atezolizumab über Progression hinaus)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	▪ nach Therapieabbruch aus anderen Gründen: bis zur Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
SUEs und immunvermittelte UEs	▪ bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^a oder bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie
alle weiteren UEs	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^a oder bis zum Beginn einer neuen nicht per Protokoll vorgesehenen systemischen Krebstherapie
a. einschließlich möglicher Erhaltungstherapien mit Erlotinib oder Pemetrexed im Kontrollarm	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die UE-Endpunkte sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Im Falle einer Behandlung mit BSC im Vergleichsarm in der Erhaltungsphase (im Anschluss an die platinhaltige Chemotherapie) erfolgte keine Nachbeobachtung. Der Erhebungszeitraum für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasste zwar bei Therapieabbruch wegen Krankheitsprogression oder Verlust des klinischen Nutzens bis zu 6 Monate nach Krankheitsprogression. Allerdings wurde bei einem Therapieabbruch aus anderen Gründen lediglich bis zur Krankheitsprogression beobachtet. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden, und die Erhebungen auch in die Analyse eingehen.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin N^a = 368	nab-Paclitaxel + Carboplatin N^a = 186
Studie IMpower130		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (10)	65 (9)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	42 / 58
Abstammung, n (%)		
weiß	325 (88,3)	170 (91,4)
nicht weiß	27 (7,3) ^b	10 (5,4) ^b
unbekannt	16 (4,3)	6 (3,2)
Region, n (%)		
Europa	156 (42,4)	88 (47,3)
Nordamerika	190 (51,6)	91 (48,9)
Asien / Pazifik	22 (6,0)	7 (3,8)
Raucherstatus, n (%)		
nie	39 (10,6)	16 (8,6)
ehemalig	251 (68,2)	130 (69,9)
aktiv	78 (21,2)	40 (21,5)
ECOG-PS, n (%)		
0	149 (40,5)	69 (37,1)
1	218 (59,2)	117 (62,9)
unbekannt	1 (0,3)	0 (0)
aktueller ^c Krankheitsstatus, n (%)		
metastasierend	368 (100)	186 (100) ^d
lokal fortgeschritten	0 (0)	0 (0) ^d
Lebermetastasen zu Studienbeginn, n (%)		
ja	53 (14,4)	24 (12,9)
nein	315 (85,6)	162 (87,1)
Zeit seit Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Erkrankung [Monate]		
Mittelwert (SD)	k. A. ^e	k. A. ^e
Median [Min; Max]	k. A. ^e	k. A. ^e
Tumorgröße zu Studienbeginn ^f [mm]		
Mittelwert (SD)	80,9 (49,5)	79,7 (52,9)
Median [Min; Max]	72,5 [10,0; 392,0]	67,5 [10,0; 287,0]
Histologie des nicht plattenepithelialen NSCLC, n (%)		
Adenokarzinom	355 (96,5)	177 (95,2)
andere ^g	12 (3,3) ^b	8 (4,3) ^b
fehlend/unbekannt	1 (0,3) ^b	1 (0,5) ^b

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^a = 368	nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^a = 186
KRAS-Mutationsstatus, n (%)		
positiv	49 (13,3)	19 (10,2)
negativ	62 (16,8)	34 (18,3)
unbekannt	257 (69,8)	133 (71,5)
Therapieabbruch, n (%) ^h	285 (77,4) ^b	158 (85,0) ⁱ
Studienabbruch, n (%) ^j	204 (55,4) ^b	119 (64,0) ^b
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der NEM-Population (zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2).</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, auf welchen Zeitpunkt sich die Angabe „aktuell“ bezieht.</p> <p>d. Angaben ergeben sich aus denen für die WT-Population (zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2); für den Kontrollarm besteht dabei auch die Möglichkeit, dass 1 Patientin bzw. Patient keine Metastasen hatte</p> <p>e. Für die Zeit seit der Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung liegen zur NEM-Population keine Angaben vor. In der WT-Population lag die mittlere Zeit seit der Diagnose (SD) der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung im Interventionsarm bei 2,48 (8,26) Monaten und im Vergleichsarm bei 2,04 (2,78) Monaten, der Median liegt in beiden Behandlungsarmen bei 1,0 Monaten.</p> <p>f. die Summe der längsten Durchmesser</p> <p>g. umfasst Adenokarzinom mit neuroendokrinen Eigenschaften, adenosquamöses Karzinom, bronchioloalveoläres Karzinom sowie großzelliges und undifferenziertes Karzinom</p> <p>h. es liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten der Abbruchgrund Tod war; die 9 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. 5 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die keine Studienmedikation erhalten haben, werden nicht als Therapieabbrecher berücksichtigt</p> <p>i. widersprüchliche Angabe des pU; eigene Berechnung aus Angaben zu Patientinnen und Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben (n = 5), und denen, die noch behandelt wurden (n = 23)</p> <p>j. einschließlich der Patientinnen und Patienten mit dem Abbruchgrund Tod (Interventionsarm: n = 181, Kontrollarm: n = 107)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k. A.: keine Angabe; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; Max: maximal; Min: minimal; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der NEM-Population sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 64 Jahre alt und größtenteils weiß, wobei etwas weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten in Europa eingeschlossen wurden. Nahezu alle Patientinnen und Patienten sind ehemalige oder aktive Raucher. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten war zu Studienbeginn bei rund 60 % leicht eingeschränkt. Lebermetastasen zu Studienbeginn hatten insgesamt etwa 14 % der Patientinnen und Patienten.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die verfügbaren Angaben zur Behandlungsdauer und zur Beobachtungszeit der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin	nab-Paclitaxel + Carboplatin
IMpower130 (Datenschnitt 15.03.2018)	N ^a = 368	N ^a = 186
Behandlungsdauer des Therapieregimes	k. A. ^b	
Behandlungsdauer pro Wirkstoff ^c [Monate]		
Behandlungsdauer mit Atezolizumab		
Median [Min; Max]	6,9 [0; 32]	–
Behandlungsdauer mit nab-Paclitaxel		
Median [Min; Max]	2,8 [0; 7]	2,7 [0; 5]
Behandlungsdauer mit Carboplatin		
Median [Min; Max]	2,3 [0; 6]	2,3 [0; 5]
Beobachtungsdauer		
Gesamtüberleben	k. A. ^d	
Morbidität	k. A.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	
Nebenwirkungen	k. A.	
<p>a. NEM-Population, zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2</p> <p>b. Es liegen weder für die NEM- noch für die WT-Population Angaben zur Behandlungsdauer für die Therapieregime vor, sondern ausschließlich Angaben pro Wirkstoff.</p> <p>c. Im Kontrollarm erhielten etwa 20 % der Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, welche für die Nachbeobachtung protokollgemäß als Studienmedikation galt (siehe Tabelle 8). Die mediane [Min; Max] Behandlungsdauer mit Pemetrexed betrug für diese Patientinnen und Patienten 3,5 [k. A.] Monate.</p> <p>d. Es sind ausschließlich Angaben für die WT-Population vorhanden. In dieser Population war die anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode approximierten medianen Beobachtungsdauer [Min; Max] für den Endpunkt Gesamtüberleben beim Datenschnitt vom 04.09.2018 im Interventionsarm 24,0 [0; 38] Monate und im Kontrollarm 24,3 [0; 34] Monate.</p> <p>ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der jeweiligen Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Es liegen weder für die WT-Population noch für die NEM-Population Angaben zur Behandlungsdauer für die Therapieregime vor, sondern ausschließlich Angaben pro Wirkstoff. Auf diesen Angaben basierend kann allerdings angenommen werden, dass die Behandlungsdauer im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm.

Zu den Beobachtungsdauern sind für den Endpunkt Gesamtüberleben Angaben zur WT-Population verfügbar, für die NEM-Population sind keine Angaben vorhanden. Da für die

übrigen Endpunkte nicht wie für das Gesamtüberleben eine zeitlich unbegrenzte Beobachtung erfolgte, wird für diese angenommen, dass zwischen den Behandlungsarmen ein ähnlich großer Unterschied in der Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer besteht (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel+ Carboplatin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IMpower130	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMpower130 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)

- Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad 3–4)
 - immunvermittelte UEs, SUEs, und schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Weitere spezifische UEs ^a
IMpower130	ja	ja	ja	nein ^b	ja	nein ^b	ja	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	ja
<p>a. Die Auswahl spezifischer UEs war ausschließlich für schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) möglich (siehe Abschnitt 2.3.2.3); betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, Untersuchungen (SOC), Synkope (PT) und Dyspnoe (PT))</p> <p>b. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel+ Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Weitere spezifische UEs ^a
IMpower130	N	N	H ^b	H ^b	- ^c	H ^b	- ^c	H ^d	H ^e	- ^c	- ^c	- ^c	H ^e
<p>a. Die Auswahl spezifischer UEs war ausschließlich für schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) möglich (siehe Abschnitt 2.3.2.3); betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC), Untersuchungen (SOC), Synkope (PT) und Dyspnoe (PT)</p> <p>b. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %) in der NEM-Population (zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden; im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen in der NEM-Population, der sich zwischen den Behandlungsarmen zunehmend unterschied</p> <p>c. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch</p> <p>e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.2</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2). Daher erfolgt für diese Endpunkte keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.

Für alle weiteren Endpunkte, abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Dies wird im Folgenden begründet.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zum einen aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch bewertet. Zum anderen gibt es einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten der NEM-Population, die in den jeweiligen Auswertungen nicht

berücksichtigt wurden. Darüber hinaus gab es im Studienverlauf einen sinkenden Rücklauf von Fragebogen in der NEM-Population, der sich zwischen den Behandlungsarmen zunehmend unterschied.

Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden ebenfalls aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und den spezifischen UEs, für die auf Basis der vorliegenden Auswertungen eine Auswahl möglich war, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.2).

Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch ein.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin als Erstlinientherapie mit nab-Paclitaxel + Carboplatin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer PD-L1-Expression < 50 % zusammen. Für die Nutzenendpunkte werden die Ergebnisse der NEM-Population herangezogen, für die Endpunkte zu Nebenwirkungen die Ergebnisse der WT-Population (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.1). Die Kaplan-Meier-Kurven sind, soweit verfügbar, in Anhang A dargestellt.

Ergebnisse der WT-Population zu häufigen UEs finden sich, sofern verwertbar (siehe dazu Abschnitt 2.3.1.2), in Anhang B. Für die UEs unabhängig vom Schweregrad liegen weder für die NEM-Population noch für die WT-Population Ergebnisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vor. Eine Auswahl spezifischer UEs war deshalb ausschließlich für die schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) möglich.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		nab-Paclitaxel + Carboplatin		Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
IMpower130					
Mortalität (Datenschnitt 04.09.2018)					
Gesamtüberleben	368	18,2 [14,7; 21,1] 222 (60,3)	186	13,1 [10,4; 17,7] 123 (66,1)	0,83 [0,66; 1,03]; 0,096
Morbidität (Datenschnitt 15.03.2018)					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^c					
Appetitverlust	368	4,2 [3,0; 7,2] 163 (44,3)	186	7,7 [5,0; 12,1] 69 (37,1)	1,18 [0,89; 1,57]; 0,246
Diarrhö	368	5,7 [3,5; 26,5] 143 (38,9)	186	7,3 [2,8; 11,0] 72 (38,7)	0,86 [0,65; 1,15]; 0,317
Dyspnoe	368	4,0 [2,8; 7,2] 162 (44,0)	186	6,1 [2,9; 11,3] 72 (38,7)	1,07 [0,81; 1,41]; 0,653
Fatigue	368	1,7 [1,4; 2,2] 218 (59,2)	186	1,7 [1,4; 2,2] 110 (59,1)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,914
Schlaflosigkeit	368	12,7 [5,8; n. b.] 130 (35,3)	186	8,5 [3,5; n. b.] 63 (33,9)	0,90 [0,66; 1,22]; 0,481
Schmerzen	368	6,0 [4,4; 8,4] 167 (45,4)	186	6,0 [3,6; 11,4] 72 (38,7)	0,97 [0,73; 1,28]; 0,822
Übelkeit und Erbrechen	368	3,1 [2,5; 6,8] 170 (46,2)	186	3,9 [2,5; 6,9] 80 (43,0)	0,95 [0,73; 1,25]; 0,733
Verstopfung	368	3,7 [2,4; 5,8] 169 (45,9)	186	4,1 [2,4; 10,1] 78 (41,9)	1,00 [0,76; 1,31]; 0,982
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen^c					
Alopezie	368	1,0 [0,9; 1,1] 250 (67,9)	186	0,9 [0,8; 1,0] 125 (67,2)	0,85 [0,68; 1,07]; 0,160
Bluthusten	368	n. e. 35 (9,5)	186	n. e. 19 (10,2)	0,79 [0,45; 1,38]; 0,399
Dyspnoe	368	2,4 [2,1; 3,2] 189 (51,4)	186	2,1 [1,5; 3,1] 96 (51,6)	0,84 [0,66; 1,09]; 0,187
Husten	368	15,3 [10,0; n. b.] 123 (33,4)	186	23,5 [15,3; n. b.] 48 (25,8)	1,20 [0,85; 1,69]; 0,294

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		nab-Paclitaxel + Carboplatin		Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Mundschmerzen	368	12,8 [8,2; 19,1] 127 (34,5)	186	n. e. [9,9; n. b.] 49 (26,3)	1,22 [0,87; 1,70]; 0,242
periphere Neuropathie	368	3,5 [3,0; 4,0] 181 (49,2)	186	2,8 [2,4; 3,4] 91 (48,9)	0,82 [0,64; 1,06]; 0,129
Dysphagie	368	23,0 [15,4; n. b.] 96 (26,1)	186	n. e. 34 (18,3)	1,32 [0,89; 1,95]; 0,168
Schmerzen (Arm / Schulter)	368	8,4 [6,9; 12,9] 133 (36,1)	186	9,7 [6,9; 24,4] 56 (30,1)	1,02 [0,74; 1,39]; 0,925
Schmerzen (Thorax)	368	19,1 [9,3; n. b.] 118 (32,1)	186	15,2 [6,7; n. b.] 53 (28,5)	0,99 [0,71; 1,37]; 0,943
Schmerzen (andere)	368	7,2 [5,5; 11,1] 139 (37,8)	186	6,9 [3,4; 12,3] 71 (38,2)	0,84 [0,63; 1,12]; 0,227
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 15.03.2018)					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^d					
globaler Gesundheitsstatus	368	2,6 [2,2; 3,3] 196 (53,3)	186	3,3 [2,2; 5,9] 83 (44,6)	1,17 [0,90; 1,52]; 0,233
emotionale Funktion	368	17,3 [8,2; 21,5] 126 (34,2)	186	n. e. [11,0; n. b.] 45 (24,2)	1,24 [0,88; 1,75]; 0,215
kognitive Funktion	368	4,2 [3,3; 6,9] 171 (46,5)	186	3,9 [2,8; 5,9] 85 (45,7)	0,91 [0,70; 1,18]; 0,478
körperliche Funktion	368	2,8 [2,2; 4,2] 178 (48,4)	186	2,6 [2,1; 5,8] 87 (46,8)	0,93 [0,72; 1,21]; 0,601
Rollenfunktion	368	2,4 [2,2; 3,1] 196 (53,3)	186	2,1 [1,5; 2,6] 97 (52,2)	0,89 [0,70; 1,14]; 0,360
soziale Funktion	368	2,1 [1,6; 2,4] 209 (56,8)	186	1,7 [1,4; 2,4] 104 (55,9)	0,90 [0,70; 1,14]; 0,373

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		nab-Paclitaxel + Carboplatin		Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Nebenwirkungen^c (Datenschnitt 15.03.2018, Induktions- und Erhaltungsphase)					
UEs (ergänzend dargestellt)	447 ^f	k. A. 445 (99,6)	223 ^f	k. A. 221 (99,1)	–
SUEs	keine verwertbaren Auswertungen				
schwere UEs (CTCAE- Grad 3–4)	447 ^f	k. A. 380 (85,0)	223 ^f	k. A. 166 (74,4)	1,24 [1,03; 1,49]; 0,026
Abbruch wegen UEs	447 ^f	k. A. 120 (26,8)	223 ^f	k. A. 50 (22,4)	1,01 [0,72; 1,40]; 0,968
immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Auswertungen				
immunvermittelte SUEs	keine verwertbaren Auswertungen				
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	keine verwertbaren Auswertungen				
weitere spezifische UEs					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4)	447 ^f	k. A. 256 (57,3)	223 ^f	k. A. 105 (47,1)	1,27 [1,01; 1,60]; 0,038
Untersuchungen (SOC, schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4)	447 ^f	k. A. 102 (22,8)	223 ^f	k. A. 34 (15,2)	1,50 [1,01; 2,21]; 0,042
Synkope (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4)	447 ^f	k. A. 13 (2,9)	223 ^f	k. A. 0 (0)	n. b. ^g 0,037
Dyspnoe (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4)	447 ^f	k. A. 20 (4,5)	223 ^f	k. A. 1 (0,4)	7,89 [1,05; 59,01]; 0,017

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		nab-Paclitaxel + Carboplatin		Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>a. Ergebnisse für die N_{EoM}-Population, sofern nicht anders angegeben (zur Definition der N_{EoM}-Population siehe Abschnitt 2.3.1.2)</p> <p>b. HR, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; bei Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils stratifiziert nach Geschlecht; bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen jeweils unstratifiziert</p> <p>c. Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>d. Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>e. Erhebung protokollgemäß ohne Erfassung von Ereignissen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung</p> <p>f. Ergebnisse für die WT-Population, zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2</p> <p>g. Da im Kontrollarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle weiteren Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die N_{EoM}-Population zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 04.09.2018 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den früheren Datenschnitt vom 15.03.2018 zum Endpunkt Gesamtüberleben sowie die WT-Population zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung

Für die Endpunkte Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigt sich für die NEoM-Population jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings die Ergebnisse der WT-Population heranzieht.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)

Alopezie, Bluthusten, Dyspnoe, Husten, Mundschmerzen, sowie periphere Neuropathie, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Thorax) und Schmerzen (andere)

Für die Endpunkte Alopezie, Bluthusten, Dyspnoe, Husten, Mundschmerzen, sowie periphere Neuropathie, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Thorax) und Schmerzen (andere) zeigt sich für die NEoM-Population jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der WT-Population für das Symptom Schmerzen (andere) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Ergebnisse zur WT-Population zum selben Ergebnis kommt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)***

Globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich für die NEoM-Population jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte emotionale Funktion, körperliche Funktion und Rollenfunktion ergibt sich daraus jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und kognitive Funktion zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation nach dem Vorliegen von Lebermetastasen zu Studienbeginn. Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich eine Effektmodifikation nach Raucherstatus.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und kognitive Funktion ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zu Studienbeginn für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin. Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen zu Studienbeginn gibt es für diese Endpunkte jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt soziale Funktion ergibt sich für Nieraucher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin. Für ehemalige und aktive Raucher gibt es dagegen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis der Ergebnisse zur WT-Population zu derselben Einschätzung kommt.

Nebenwirkungen

In der Studie IMpower130 wurden Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zum einen für den Zeitraum der Induktions- und Erhaltungsphase ausgewertet. Zum anderen liegen Auswertungen, die ausschließlich die Induktionsphase umfassen, vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird in Übereinstimmung mit dem pU der Zeitraum Induktions- und Erhaltungsphase herangezogen.

SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Für die Endpunkte SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) liegen weder für die NEM-Population noch für die WT-Population verwertbare Auswertungen vor, weil möglicherweise relevante Anteile an Ereignissen nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Der pU leitet für die genannten Endpunkte ebenfalls keinen höheren oder geringeren Schaden ab.

Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich für die WT-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich für die WT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere spezifische UEs

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]), Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]), Synkope (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) und Dyspnoe (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])

Bei den spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Synkope und Dyspnoe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin.

Die weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Untersuchungen nicht betrachtet, und für die Endpunkte Synkope und Dyspnoe keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Abstammung (weiß, asiatisch, andere)
- Raucherstatus (nie, ehemalig, aktiv)
- Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja, nein)
- Kirsten Rat Sarcoma(KRAS)-Mutations-Status (positiv, negativ, unbekannt)
- PD-L1-Expression (TC0 und IC0, TC1/2/3 oder IC1/2/3)

Das Subgruppenmerkmal KRAS-Mutationsstatus ist grundsätzlich relevant. Allerdings sind die entsprechenden Subgruppenergebnisse nicht interpretierbar, da die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten einen unbekanntem KRAS-Mutationsstatus aufwies (Interventionsarm: n = 257 [70 %], Vergleichsarm: n = 133 [72 %]). Die Subgruppenergebnisse zum Merkmal KRAS-Mutationsstatus werden deshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet.

Von den als relevant betrachteten potenziellen Effektmodifikatoren sind die Subgruppenanalysen für die Nebenwirkungsendpunkte unvollständig. Für diese Endpunkte legt der pU ausschließlich Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter und Geschlecht vor. Darüber hinaus führt er die Subgruppenanalysen ausschließlich für die Gesamtraten der Endpunkte zu Nebenwirkungen (UEs, SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4], Abbruch wegen UEs) durch. Subgruppenanalysen für die Ergebnisse zu Nebenwirkungen nach SOC und PT, und damit auch für die weiteren spezifischen UEs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Synkope und Dyspnoe, fehlen gänzlich.

In der Studie IMpower130 wurde zusätzlich zur Bestimmung der PD-L1-Expression mittels Immunhistochemie die Tumor-Gen-Expression (tGE) gemäß T-Effektor-Gensignatur zentral unter Verwendung einer Ribonukleinsäure(RNA)-basierten Molekular-Diagnostik über die 3 Gene zu PD-L1, CXCL9 und Interferon-Gamma (IFN- γ) mittels quantitativer Real-time-Polymerase-Kettenreaktion auf einer Cobas-4800-Plattform bestimmt. Ursprünglich waren Analysen zu Subgruppen mit der T-Effektor-Gensignatur $tGE \geq -1,91$; $tGE \geq -0,91$; $tGE \geq -2,38$ und $tGE \geq -2,93$ geplant. Da die Ergebnisse zum Endpunkt PFS in der ebenfalls im Anwendungsgebiet Erstlinie des metastasierten NSCLC durchgeführten Studie IMpower150 nicht darauf hindeuteten, dass durch die Bestimmung der tGE besonders von der Therapie profitierende Patientinnen und Patienten identifiziert werden können [14], wurde die

separate Auswertung von Patientinnen und Patienten mit unterschiedlicher tGE für die Studie IMpower130 lediglich noch als optionale explorative Analyse eingestuft. Im Studienbericht zur Studie IMpower130 liegen keine Ergebnisse dazu vor. Der pU legt mit dem Dossier ebenfalls keine Subgruppenanalysen für das Merkmal T-Effektor-Gensignatur vor, sondern gibt an, die Entwicklung und Validierung der Diagnostik über T-Effektor-Gensignatur aus diesem Grund nicht weiter voranzutreiben.

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

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

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur Behandlung mit ausschließlich nab-Paclitaxel + Carboplatin zusammen. Zu den Subgruppenergebnissen liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		nab-Paclitaxel + Carboplatin		Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin	
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
IMpower130						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 15.03.2018)						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^d						
globaler Gesundheitsstatus						
Lebermetastasen zu Studienbeginn						
ja	53	3,5 [1,2; 8,3] 25 (47,2)	24	n. e. [5,9; n. b.] 6 (25,0)	2,85 [1,16; 7,02]	0,017
nein	315	2,6 [2,2; 3,3] 171 (54,3)	162	2,9 [2,1; 4,2] 77 (47,5)	1,05 [0,80; 1,38]	0,727
Gesamt					Interaktion:	0,028
kognitive Funktion						
Lebermetastasen zu Studienbeginn						
ja	53	2,2 [1,4; 4,2] 24 (45,3)	24	15,0 [2,8; n. b.] 8 (33,3)	2,44 [1,07; 5,56]	0,029
nein	315	4,4 [3,5; 7,5] 147 (46,7)	162	3,5 [2,4; 5,6] 77 (47,5)	0,81 [0,61; 1,07]	0,141
Gesamt					Interaktion:	0,008

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		nab-Paclitaxel + Carboplatin		Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin	
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
soziale Funktion						
Raucherstatus						
nie	39	3,6 [1,5; n. b.] 20 (51,3)	16	1,2 [0,8; 2,2] 13 (81,3)	0,32 [0,15; 0,69]	0,003
ehemalig	251	2,1 [1,5; 2,8] 136 (54,2)	130	1,8 [1,4; 2,9] 71 (54,6)	0,94 [0,70; 1,26]	0,677
aktiv	78	1,8 [1,4; 2,2] 53 (67,9)	40	2,2 [1,2; 8,0] 20 (50,0)	1,23 [0,73; 2,07]	0,440
Gesamt					Interaktion:	0,013
<p>a. Ergebnisse für die NEM-Population, zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2 b. Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert c. Testung auf Behandlungseffekt in den Subgruppen: Log-Rank-Test (unstratifiziert); Interaktionstestung: Likelihood-Ratio-Test (Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm) d. Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>HR: Hazard Ratio; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; IC: Immunzelle; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death – Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TC: Tumorzelle</p>						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Globaler Gesundheitsstatus und kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und kognitive Funktion liegen in der NEM-Population jeweils Effektmodifikationen durch das Merkmal Lebermetastasen zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten der NEM-Population mit Lebermetastasen zu Studienbeginn zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin, während sich für Patientinnen und Patienten der NEM-Population ohne Lebermetastasen zu

Studienbeginn jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NEM-Population mit Lebermetastasen zu Studienbeginn für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin. Für Patientinnen und Patienten der NEM-Population ohne Lebermetastasen zu Studienbeginn gibt es jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion liegt in der NEM-Population eine Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus vor. Für Nieraucher der NEM-Population zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin, wohingegen sich für ehemalige und aktive Raucher der NEM-Population jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Daraus ergibt sich für Nieraucher der NEM-Population ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin. Für ehemalige und aktive Raucher der NEM-Population gibt es dagegen jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der in Modul 4 A ausschließlich Subgruppenergebnisse für die WT-Population darstellt und diese als nicht relevant für den Zusatznutzen einstuft.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

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

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität^c		
Gesamtüberleben	Median: 18,2 vs. 13,1 HR: 0,83 [0,66; 1,03] p = 0,096	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität^c		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^d		
Appetitverlust	Median: 4,2 vs. 7,7 HR: 1,18 [0,89; 1,57] p = 0,246	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 5,7 vs. 7,3 HR: 0,86 [0,65; 1,15] p = 0,317	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 4,0 vs. 6,1 HR: 1,07 [0,81; 1,41] p = 0,653	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 1,7 vs. 1,7 HR: 0,99 [0,78; 1,25] p = 0,914	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 12,7 vs. 8,5 HR: 0,90 [0,66; 1,22] p = 0,481	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 6,0 vs. 6,0 HR: 0,97 [0,73; 1,28] p = 0,822	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 3,1 vs. 3,9 HR: 0,95 [0,73; 1,25] p = 0,733	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: 3,7 vs. 4,1 HR: 1,00 [0,76; 1,31] p = 0,982	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)^d		
Alopezie	Median: 1,0 vs. 0,9 HR: 0,85 [0,68; 1,07] p = 0,160	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Bluthusten	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,45; 1,38] p = 0,399	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 2,4 vs. 2,1 HR: 0,84 [0,66; 1,09] p = 0,187	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	Median: 15,3 vs. 23,5 HR: 1,20 [0,85; 1,69] p = 0,294	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	Median: 12,8 vs. n. e. HR: 1,22 [0,87; 1,70] p = 0,242	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	Median: 3,5 vs. 2,8 HR: 0,82 [0,64; 1,06] p = 0,129	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	Median: 23,0 vs. n. e. HR: 1,32 [0,89; 1,95] p = 0,168	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: 8,4 vs. 9,7 HR: 1,02 [0,74; 1,39] p = 0,925	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Thorax)	Median: 19,1 vs. 15,2 HR: 0,99 [0,71; 1,37] p = 0,943	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	Median: 7,2 vs. 6,9 HR: 0,84 [0,63; 1,12] p = 0,227	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^d		
globaler Gesundheitsstatus Lebermetastasen zu Studienbeginn ja	Median: 3,5 vs. n. e. HR: 2,85 [1,16; 7,02] HR: 0,35 [0,14; 0,86] ^e p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
nein	Median: 2,6 vs. 2,9 HR: 1,05 [0,80; 1,38] p = 0,727	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 17,3 vs. n. e. HR: 1,24 [0,88; 1,75] p = 0,215	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion Lebermetastasen zu Studienbeginn ja	Median: 2,2 vs. 15,0 HR: 2,44 [1,07; 5,56] HR: 0,41 [0,18; 0,93] ^e p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
nein	Median: 4,4 vs. 3,5 HR: 0,81 [0,61; 1,07] p = 0,141	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 2,8 vs. 2,6 HR: 0,93 [0,72; 1,21] p = 0,601	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 2,4 vs. 2,1 HR: 0,89 [0,70; 1,14] p = 0,360	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
soziale Funktion Raucherstatus nie	Median: 3,6 vs. 1,2 HR: 0,32 [0,15; 0,69] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
ehemalig	Median: 2,1 vs. 1,8 HR: 0,94 [0,70; 1,26] p = 0,677	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
aktiv	Median: 1,8 vs. 2,2 HR: 1,23 [0,73; 2,07] p = 0,440	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen^c		
SUEs	keine verwertbaren Auswertungen	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Ereignisanteil ^f : 85,0 % vs. 74,4 % HR: 1,24 [1,03; 1,49] HR: 0,81 [0,67; 0,97] ^e p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	Ereignisanteil ^f : 26,8 % vs. 22,4 % HR: 1,01 [0,72; 1,40] p = 0,968	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs		
immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Auswertungen	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine verwertbaren Auswertungen	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	keine verwertbaren Auswertungen	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weitere spezifische UEs		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])	Ereignisanteil ^f : 57,3 % vs. 47,1 % HR: 1,27 [1,01; 1,60] HR: 0,79 [0,63; 0,99] ^e p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])	Ereignisanteil ^f : 22,8 % vs. 15,2 % HR: 1,50 [1,01; 2,21] HR: 0,67 [0,45; 0,99] ^e p = 0,042 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Synkope (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])	Ereignisanteil ^f : 2,9 % vs. 0 % HR: n. b. p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^g , Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
Dyspnoe (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])	Ereignisanteil ^f : 4,5 % vs. 0,4 % HR: 7,89 [1,05; 59,01] HR: 0,13 [0,02; 0,95] ^e p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse der NEM-Population herangezogen. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen ausschließlich Ergebnisse der WT-Population vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2).</p> <p>d. Zeit bis zur 1. Verschlechterung</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. Da der pU für die Ereigniszeitanalysen zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine Mediane angibt, werden hier deskriptiv die Ereignisanteile dargestellt.</p> <p>g. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist der p-Wert maßgeblich.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zu nab-Paclitaxel + Carboplatin

Positive Effekte	Negative Effekte
gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ soziale Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Raucherstatus (nie): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ globaler Gesundheitsstatus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ kognitive Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering, darin enthalten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen und Dyspnoe: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Synkope: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
Für die weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs sowie immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2, 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2).	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich für einzelne Subgruppen. Dies sind 1 positiver Effekt für Nieraucher für die soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem Ausmaß erheblich sowie 2 negative Effekte für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zu Studienbeginn für den globalen Gesundheitsstatus und die kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering.

Für einen großen Teil der Endpunkte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine oder keine verwertbaren Ergebnisse vor. Basierend auf den verfügbaren Auswertungen zu Nebenwirkungen zeigt sich insbesondere ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für die schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) mit dem Ausmaß gering sowie jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden bei den spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) unterschiedlichen Ausmaßes.

Da für die weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs sowie immunvermittelte schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) jedoch keine verwertbaren Auswertungen vorliegen, ist es nicht möglich eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Zusammenfassend ist damit für erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie mit metastasierendem nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % ein Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, open-label study evaluating the efficacy and safety of atezolizumab (mpdl3280a, anti-pd-l1 antibody) in combination with carboplatin+nab-paclitaxel for chemotherapy-naïve patients with stage iv non-squamous non-small cell lung cancer: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 29.03.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003206-32/results>.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, open-label study evaluating the efficacy and safety of atezolizumab (MPDL3280A, anti-PD-L1 antibody) in combination with carboplatin+nab-paclitaxel for chemotherapy-naïve patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer: study GO29537 (IMpower130); primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, open-label study evaluating the efficacy and safety of atezolizumab (MPDL3280A, anti-PD-L1 antibody) in combination with carboplatin+nab-paclitaxel for chemotherapy-naïve patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer: study GO29537 (IMpower130); clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2018.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, multicenter, randomized, open-label study evaluating the efficacy and safety of atezolizumab (MPDL3280A, anti-PD-L1 antibody) in combination with carboplatin+nab-paclitaxel for chemotherapy-naïve patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer: study GO29537 (IMpower130); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Hoffmann-La Roche. A study of atezolizumab in combination with carboplatin plus (+) nab-paclitaxel compared with carboplatin+nab-paclitaxel in participants with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) (IMpower130): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.10.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02367781>.

Hoffmann-La Roche. A study of atezolizumab in combination with carboplatin plus (+) nab-paclitaxel compared with carboplatin+nab-paclitaxel in participants with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) (IMpower130): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.10.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367781>.

West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(7): 924-937.

2.4 Fragestellung 2: PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 %

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 09.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 03.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 01.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 14.10.2019)

Der pU hat in seinem Dossier keine Studie zur Fragestellung 2 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für Fragestellung 2 keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % ^c	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt ^d
2	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % ^c	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

c. Für die Behandlung mit Atezolizumab wird eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an einen TPS < 50 % bzw. eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an einen TPS ≥ 50 % gewertet (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

d. In die Studie IMpower130 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzellen; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzellen; TPS: Tumor Proportion Score

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: PD-L1-Expression (TPS) < 50 %

Für Fragestellung 1 (PD-L1-Expression (TPS) < 50 %; Teilfragestellung 2 gemäß pU) benennt der pU zwar die in Tabelle 4 dargestellten Optionen des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings erweitert der pU alternativ dazu jede Option des G-BA um eine mögliche additive Gabe von Bevacizumab (zusätzlich zur jeweiligen platinhaltigen Zweifachkombinations-Chemotherapie) unter Beachtung des Zulassungsstatus für bestimmte Patientinnen und Patienten. Auch die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab sieht er als notwendige Ergänzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Zur Begründung für seine Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA um Bevacizumab beruft sich der pU zum einen auf die Zulassungsstudie E4599 zu Bevacizumab, die die Wirksamkeit des Therapieregimes Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin einschließlich einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab gezeigt habe [16]. Ebenfalls zeige die Studie BEYOND an Patientinnen und Patienten chinesischer Abstammung die überlegene Wirksamkeit einer additiven Gabe Bevacizumab zusätzlich zu einer Platin-Doublette [17]. Darüber hinaus sei die Wirksamkeit von Bevacizumab in 2 Metaanalysen bestätigt worden [18,19]. Zum anderen verweist der pU auf eine Reihe von Leitlinien [9,20-26].

Den Ergänzungen des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt. Die additive Gabe von Bevacizumab ist gemäß Beratungsunterlagen des G-BA keine Komponente der Standardtherapie (platinhaltige Chemotherapie) im vorliegenden Anwendungsgebiet. Vielmehr schließt der G-BA Bevacizumab explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus und begründet dies insbesondere damit, dass die Leitlinien Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie) lediglich als eine mögliche Therapieoption für ausgesuchte Patientinnen und Patienten beschreiben. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko stehe eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber [27].

Der pU legt keine Referenzen vor, die die Einschätzung des G-BA infrage stellen. Die deutsche S3-Leitlinie beschreibt, dass Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab als Alternative bei geeigneten Patientinnen und Patienten unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden kann [9]. In diese Richtung zur Einordnung von Bevacizumab innerhalb der Versorgung gehen auch Empfehlungen anderer Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) oder der European Society for Medical Oncology (ESMO) [20,21].

Da durch die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Bevacizumab jedoch keine potenziell relevanten Studien übersehen werden und der pU seine Bewertung gegenüber der von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Option Carboplatin + nab-Paclitaxel durchführt, bleibt das Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Fragestellung 2: PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 %

Bei Fragestellung 2 (PD-L1-Expression [TPS] \geq 50 %; Teilfragestellung 1 gemäß pU) folgt der pU mit der Benennung von Pembrolizumab als Monotherapie der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiena Auswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie bei Erwachsenen, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. Innerhalb des Anwendungsgebiets unterscheidet der pU gemäß Unterteilung des G-BA zwischen den Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression gemäß TPS $<$ 50 % (entspricht Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung) und Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression gemäß TPS \geq 50 % (entspricht Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung). Die Bewertung soll auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist insgesamt angemessen. Zur Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt 2.6.1. Die Validität und Patientenrelevanz der vom pU eingeschlossenen Endpunkte wird in Abschnitt 2.6.4.3.2 kommentiert.

Einschlusskriterien

Insgesamt sind die vom pU aufgeführten Einschlusskriterien geeignet, relevante Studien zu identifizieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

PD-L1-Expression

Beim Einschlusskriterium Vergleichstherapie unterscheidet der pU zum einen gemäß Fragestellungen des G-BA zwischen den Teilpopulationen mit einer PD-L1-Expression basierend auf dem TPS $<$ 50 % (entspricht Fragestellung 1) und einer PD-L1-Expression basierend auf dem TPS \geq 50 % (entspricht Fragestellung 2). Für die Behandlung mit Atezolizumab sieht er eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an

einen TPS < 50 % bzw. eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an einen TPS \geq 50 % an. Diese Einschätzung wird geteilt, siehe Abschnitt 2.3.1.2.

Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Bevacizumab (Fragestellung 1)

Wie in Abschnitt 2.6.1 beschrieben ergänzt der pU für Fragestellung 1 die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA um eine mögliche additive Gabe von Bevacizumab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da hierdurch jedoch keine potenziell relevante Studie ausgeschlossen wird, bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienelektion. Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurden neben der eingeschlossenen Studie IMpower130 keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: PD-L1-Expression (TPS) < 50 %

Der Studienpool des pU zur Bewertung von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepitheliale NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % umfasst die Studie IMpower130. In diese RCT wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sowie PD-L1-Expression eingeschlossen. Die Studie IMpower130 vergleicht Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin mit nab-Paclitaxel + Carboplatin.

Der pU legt Auswertungen zu 2 Teilpopulationen (WT-Population [Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen], NEM-Population [Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sowie PD-L1-Expression < 50 %]) vor, zieht für die Ableitung des Zusatznutzens allerdings ausschließlich die Ergebnisse zur WT-Population heran.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird primär die NEM-Population herangezogen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.1. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in Abschnitt 2.3.1.2.

Fragestellung 2: PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 %

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % (Fragestellung 2) identifiziert der pU keine direkt vergleichende Studie.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Da der pU für Fragestellung 2 keine Daten vorlegt, beziehen sich die folgenden Kommentare ausschließlich auf Fragestellung 1.

2.6.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dokuments.

Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepitheliale NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % schließt der pU die direkt vergleichende Studie IMpower130 ein. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studie ist im

Dossier des pU ausreichend beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der Studie befindet sich in Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Studienpopulation

PD-L1-Expression

Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe wurde in der Studie IMpower130 für die Behandlung mit Atezolizumab unter Verwendung des Ventana-PD-L1(SP142)-Immunhistochemie-Assays bestimmt. Der pU sieht im Dossier eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an einen TPS < 50 % (Fragestellung 1) bzw. eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an einen TPS \geq 50 % (Fragestellung 2) an. Diese Einschätzung wird geteilt, eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als PD-L1-Expression < 50 % bezeichnet sowie eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als PD-L1-Expression \geq 50 % (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Relevante Teilpopulationen

In die Studie IMpower130 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sowie von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Der pU legt Auswertungen zu 2 Teilpopulationen vor. Die WT-Population umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen. Die NEM-Population ist darüber hinaus eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten mit einer näherungsweise PD-L1-Expression gemäß TPS < 50 % (TC0/1/2 und IC0/1/2). Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse der WT-Population heran, stellt aber für alle Endpunkte außer zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zusätzlich die Ergebnisse der NEM-Population dar.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin bei Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen sowie einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % stellt die NEM-Population die bestmögliche Annäherung an die Population gemäß Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung dar. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Das Heranziehen der WT-Population für die Ableitung des Zusatznutzens begründet der pU unter Berufung auf die Allgemeinen Methoden des IQWiG allerdings damit, dass die NEM-Population > 80 % der präspezifizierten WT-Population umfasst.

Für die Ergebnisse zu Nebenwirkungen legt der pU ausschließlich Ergebnisse zur WT-Population vor. Als Begründung führt er an, dass die Verträglichkeit in den Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression und in der Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC vergleichbar seien, was in verschiedenen Studien festgestellt worden sei [10-13]. Die zitierten Studien des pU sind allerdings nicht geeignet, eine vergleichbare Verträglichkeit von Atezolizumab in der Erstlinientherapie des NSCLC für Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen PD-L1-Expressionsstatus abzuleiten. Die zitierte Studie OAK [10] wurde in der Zweitlinie des NSCLC durchgeführt und Atezolizumab als Monotherapie

angewendet. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist damit nicht zwangsläufig gegeben. Die weiteren vom pU aufgeführten Studien IMvigor211 [11] und SAUL [12] wurden nicht im Anwendungsgebiet NSCLC, sondern an Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom bzw. Karzinomen der Harnwege durchgeführt. In der aufgeführten Publikation der FDA [13] wird die PD-L1-Expression nicht adressiert. Darüber hinaus legt der pU für die Endpunkte zu Nebenwirkungen – im Gegensatz zu den Nutzenendpunkten – keine Subgruppenanalysen zu dem Merkmal PD-L1-Status (TC3 oder IC3 vs. TC0/1/2 und IC0/1/2) für die WT-Population vor. Diese Subgruppenanalysen wären allerdings erforderlich, um die Aussage des pU zu stützen, dass sich die Ergebnisse zu Nebenwirkungen bei der Gabe von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin in Abhängigkeit vom PD-L1-Status nicht unterscheiden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt die NEM-Population die relevante Population dar, somit wären auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen für diese Population erforderlich. Da jedoch die WT-Population < 20 % der Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: n = 88 [19,3 %], Kontrollarm: n = 43 [18,8 %]) mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % umfasst, werden die Ergebnisse zu Nebenwirkungen dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die in die Studie IMpower130 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Abgleich mit entsprechenden in Deutschland erhobenen Registerdaten [28-33] im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Raucherstatus grundsätzlich vergleichbar. Da 90 % der Patientinnen und Patienten weiß waren, geht der pU bezüglich der Abstammung ebenfalls von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aus. Bei den krankheitsspezifischen Kriterien wie molekularen Aberrationen weist der pU darauf hin, dass für die betrachtete Patientenpopulation in der Erstlinie des metastasierten NSCLC aus verfügbaren Registerdaten [28,30] bzw. Daten des Robert Koch-Instituts [29] noch keine vollständigen Daten zu Inzidenz und Prävalenz zu molekularen Aberrationen vorliegen. Allerdings reflektieren aus Sicht des pU erste Analysen des CRISP (Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients)-Registers die Häufigkeit der molekularen Testungen bei Erwachsenen mit NSCLC in der palliativen Erstlinie [30]. Bezüglich des Metastasierungsstatus geht der pU ebenfalls von einer Übertragbarkeit des in der Studie IMpower130 vorliegenden Metastasierungsstatus (Vorliegen von Lebermetastasen) auf den deutschen Versorgungskontext aus [28,32].

Zusätzlich weist der pU darauf hin, dass bezüglich des Performance- bzw. Krankheitsstatus für die Patientinnen und Patienten mit NSCLC weder in Tumorregistern [28,29,33] noch in einer weiteren vom pU zitierten Studie [32] Informationen vorliegen. In der Studie IMpower130 hatte fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten einen uneingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0) sowie sonst leicht eingeschränkt (ECOG-PS 1).

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Methodik (der Bewertung / Beurteilung)

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist sachgerecht.

Bewertung / Beurteilung

Da der pU für alle Endpunkte die Ergebnisse der WT-Population für die Nutzenbewertung heranzieht, ist davon auszugehen, dass sich seine Bewertung des Verzerrungspotenzials ebenfalls auf diese Population, nicht aber die NEoM-Population bezieht. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für die Ergebnisse aller Nutzenendpunkte bezogen auf die NEoM-Population nachträglich bewertet und wird für diese Endpunkte nachfolgend der Einschätzung des pU für die WT-Population gegenübergestellt. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse basierend auf der WT-Population herangezogen.

Der Bewertung der endpunktübergreifenden Verzerrungsaspekte wird zugestimmt.

Das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt Gesamtüberleben wird entgegen der Bewertung des pU als niedrig eingestuft. Der pU begründet seine Bewertung mit der Möglichkeit für Patientinnen und Patienten des Kontrollarms unter den Protokollversionen 1 bis 4 nach Progression auf eine Monotherapie mit Atezolizumab zu wechseln. Da es sich bei dieser Behandlung um eine zugelassene Folgetherapie handelt, ist der Wechsel Teil der Behandlungsstrategie und wird daher nicht als verzerrender Aspekt betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) schätzt der pU jeweils als hoch ein. Diesen Einschätzungen wird zugestimmt, jedoch weicht die Begründung teilweise ab. Auch bei diesen Ergebnissen wird die oben beschriebene Möglichkeit für Patientinnen und Patienten des Kontrollarms zum Wechsel auf eine Monotherapie mit Atezolizumab nicht als verzerrender Aspekt betrachtet. Dagegen stellen die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie der hohe Anteil nicht in der Auswertung

berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %) und der im Studienverlauf sinkende Rücklauf von Fragebogen, der sich zwischen den Behandlungsarmen zunehmend unterscheidet und sich nicht hauptsächlich durch Todesfälle erklären lässt, verzerrende Aspekte dar.

Bei den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) und Abbruch wegen UEs sowie den weiteren spezifischen schweren UEs mit jeweils den CTCAE-Graden 3-4 (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [SOC], Untersuchungen [SOC], Synkope [PT], Dyspnoe [PT]) wird dem pU zustimmend das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet, jedoch weicht die Begründung teilweise ab. Der pU sieht in der durch ihn vorgenommenen Zensierung nach Wechsel von der Kontrolle auf eine Monotherapie mit Atezolizumab und in der fehlenden Verblindung verzerrende Aspekte.

Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs wird ebenfalls die fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch als Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen, die beschriebene Zensierung dagegen nicht. Ein Wechsel von der Kontrollbehandlung auf eine Monotherapie mit Atezolizumab war nach Progression unter den Protokollversionen 1 bis 4 möglich. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs – wie etwa eine Progression (unabhängig von einem sich anschließenden Behandlungswechsel) – stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar und verursacht daher keine unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

Das Verzerrungspotenzial bei den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4, Gesamtrate) sowie den weiteren spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) wird als hoch eingestuft. Trotz fehlender Angaben zur Beobachtungsdauer muss aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Dauer der Behandlung mit den einzelnen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 2.3.1.2) von einem deutlichen Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Armen ausgegangen werden. Zudem liegen keine Angaben zu den Abbruchgründen der Therapie vor – diese werden lediglich getrennt nach Wirkstoff präsentiert. Es brachen im Interventionsarm 79,9 % (n = 294) der Patientinnen und Patienten die Therapie vorzeitig ab oder traten sie gar nicht erst an, im Kontrollarm waren es 87,6 % (n = 163). Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Therapieabbruchgründen und den interessierenden Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Dieses möglicherweise bestehende Problem der unvollständigen Beobachtungen wird zwar durch die zusätzlich vom pU vorgenommene Zensierung verstärkt, jedoch für diese Endpunkte in nicht relevantem Umfang: Die Nachbeobachtung der Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4, Gesamtrate) sowie den weiteren spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) sollte laut Studienprotokoll bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen nicht per Protokoll vorgesehenen systemischen onkologischen Therapie erfolgen. Gemäß den Angaben in Modul 4 A wurden aber auch Zeiten von Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die gemäß Protokollversionen 1–4 auf eine Atezolizumab-Monotherapie gewechselt sind, zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert. Angaben zum Zeitraum zwischen Therapieabbruch und dem Beginn einer Monotherapie mit Atezolizumab liegen nicht vor. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist allerdings davon auszugehen, dass der Beginn

einer Folgetherapie zwar nicht unmittelbar, aber innerhalb eines schmalen Zeitfensters nach Therapieabbruch erfolgt. Bei den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4, Gesamtrate) sowie den weiteren spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) kann sich durch die Zensierung zum Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie eine kürzere Nachbeobachtungszeit ergeben. Da die Nachbeobachtungszeit aber maximal 30 Tage beträgt, wird davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse für diese Endpunkte hat. Die fehlende Verblindung wird bei schweren UEs und auch bei den spezifischen schweren UEs entgegen der Einschätzung des pU nicht als weiterer verzerrender Aspekt betrachtet.

Die übrigen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) sollten 90 Tage nachbeobachtet werden. Bei einer Zensierung zum Zeitpunkt des Wechsels von der Kontrollbehandlung auf eine Monotherapie mit Atezolizumab fehlen für diese Endpunkte Informationen zu einem nicht unwesentlichen Beobachtungszeitraum in der Auswertung. Es ist unklar, ob hierdurch relevante Anteile an Ereignissen nicht berücksichtigt worden sind. Die vorliegenden Ergebnisse werden deshalb nicht berücksichtigt.

2.6.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A, Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5 und zu Studienergebnissen in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Für alle Endpunkte werden die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Auswertung führt der pU mittels Cox-Regression für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen unstratifiziert, für die übrigen Endpunkte stratifiziert nach Geschlecht durch. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nimmt der pU jedoch eine Zensierung zum Zeitpunkt des Wechsels von der Kontrollbehandlung auf eine Monotherapie mit Atezolizumab vor. Diesem Vorgehen wird nicht zugestimmt, siehe Abschnitte 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 in Modul 4 A des Dossiers Angaben zu Sensitivitätsanalysen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben führt der pU eine Auswertung mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) als Sensitivitätsanalyse durch, um den möglichen Einfluss des Therapiewechsels auf eine Monotherapie mit Atezolizumab, der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms unter den Protokollversionen 1 bis 4 nach Progression erlaubt war, zu untersuchen. Die Behandlung mit einer Atezolizumab-Monotherapie ist jedoch eine zugelassene Therapie und stellt damit keine Abweichung von einer für die Fragestellung

denkbaren Behandlungsstrategie dar. Die vorgelegte Sensitivitätsanalyse ist daher nicht relevant.

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Der pU legt für die von ihm berücksichtigten Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte zu Nebenwirkungen, jeweils Auswertungen zur WT-Population und NEM-Population vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Sofern nicht anders angegeben, werden für die verschiedenen Endpunkte die Ergebnisse der NEM-Population herangezogen.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS war in der Studie IMpower130 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur 1. dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jedweder Ursache. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte dabei entweder durch den Prüfarzt oder ein unabhängiges Reviewkomitee (IRF) auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST-Kriterien in der Version 1.1.

Zur Darlegung der Patientenrelevanz verweist der pU auf die European Medicines Agency (EMA) [34] und die DGHO [35]. Außerdem läge der Wert des PFS auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien. Zudem beschreibt er das möglichst lange Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression als ein vordergründiges Therapieziel von NSCLC-Patientinnen und Patienten. Dadurch könne auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität verzögert werden. Dies sei unmittelbar patientenrelevant.

Die Operationalisierung des PFS in der Studie IMpower130 stützt sich auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von Patientinnen und Patienten wahrgenommene Symptomatik. Das PFS ist in der vorliegenden Operationalisierung somit nicht patientenrelevant. Der Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens): nicht eingeschlossen

Die Bestimmung des Tumoransprechens (Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens) erfolgte analog zum PFS anhand bildgebender Verfahren (RECIST 1.1) und somit nicht basierend auf patientenrelevanten Kriterien. Diese Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13): eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie IMpower130 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Fragebogens EORTC QLQ-LC13, der spezifisch für Bronchialkarzinome entwickelt wurde, erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus sowie Funktions- (gesundheitsbezogene Lebensqualität) und Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden sowie dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptomskalen umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Übelkeit / Erbrechen, Appetitverlust sowie Obstipation (für die Funktionsskalen siehe Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen einen besseren Gesundheitsstatus bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Symptomskalen stärkere Symptome. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die Symptomskalen des Instruments werden wie auch vom pU der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs eingesetzt. Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Items, die die Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerz, Bluthusten, Alopezie, Dysphagie (Schluckbeschwerden), Mundschmerzen und periphere Neuropathie erfassen. Das Instrument wird wie auch vom pU der Morbidität zugeordnet.

Der pU legt in seinem Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Eine klinisch relevante Verschlechterung definiert er als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Das vom pU ausgewertete Responsekriterium von 10 Punkten war in der Studie IMpower130 a priori festgelegt. Der Erhebungszeitraum des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 umfasste bis 6 Monate nach Krankheitsprogression bzw. Verlust des klinischen Nutzens, wenn aus diesem Grund die Therapie abgebrochen wurde.

Analog zum Vorgehen des pU werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vorgelegten Responderanalysen herangezogen.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie IMpower130 über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin bzw. der Patient die Frage zu ihrem/seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [36].

Der pU ordnet die EQ-5D VAS der Kategorie Morbidität zu und legt im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Eine klinisch relevante Verschlechterung definiert er als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Der Erhebungszeitraum des EQ-5D umfasste bis 6 Monate nach Krankheitsprogression bzw. Verlust des klinischen Nutzens, wenn aus diesem Grund die Therapie abgebrochen wurde.

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Für die Nutzenbewertung liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor. Der pU verweist hinsichtlich seiner Wahl der vorgelegten Responderanalysen auf die Publikation Pickard 2007 [37] sowie Osoba 1998 [37,38]. Die vorgelegten Publikationen sind jedoch nicht geeignet, die Validität einer Minimal important Difference (MID) für die EQ-5D VAS zu zeigen. Eine tiefergehende Diskussion zu Pickard 2007 ist der Nutzenbewertung A18-33 [39] zu entnehmen, in der Publikation von Osoba 1998 wird der EQ-5D nicht adressiert. Darüber hinaus war die Auswertung des EQ-5D mittels Responderanalysen nicht prädefiniert. Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Responderanalysen sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen): eingeschlossen

Der pU ordnet die Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Der Erhebungszeitraum des EORTC QLQ-C30 umfasste bis 6 Monate nach Krankheitsprogression bzw. Verlust des klinischen Nutzens, wenn aus diesem Grund die Therapie abgebrochen wurde.

Es liegen Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung mit derselben Operationalisierung wie für die Symptomatik vor (siehe oben). Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen legt der pU ausschließlich Auswertungen für die WT-Population vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Dennoch sind die verfügbaren Ergebnisse zu Nebenwirkungen grundsätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens relevant (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.1).

Der pU stellt Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum 1. Ereignis) für den Zeitraum der Induktions- und Erhaltungsphase und ausschließlich für den Zeitraum der Induktionsphase dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht er die Ergebnisse für den Zeitraum der Induktions- und Erhaltungsphase heran. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden in Übereinstimmung mit dem pU die Ergebnisse für die Induktions- und Erhaltungsphase betrachtet.

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Auswertungen
- schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen, aber nur teilweise verwertbare Auswertungen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiten und für UEs damit auch unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Studienarmen der Studie IMpower130 ist eine Auswahl spezifischer UEs ausschließlich auf Basis von Ereignishäufigkeiten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht sachgerecht. Die Auswahl erfolgte stattdessen unter Betrachtung der Überlebenszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebene sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Darüber hinaus können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Aus der Beschäftigung mit dem Thema werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- immunvermittelte UEs
- immunvermittelte SUEs
- immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten schwerwiegende UEs (SUEs), immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) sind nicht verwertbar. Dies wird im Folgenden erläutert.

Der pU beschreibt in seinem Dossier, dass für die Auswertung der Endpunkte zu Nebenwirkungen eine Zensierung nach Wechsel von der Vergleichstherapie auf eine Monotherapie mit Atezolizumab stattgefunden hat. Die Endpunkte SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) sollten 90 Tage nachbeobachtet werden. Angaben zum Zeitraum zwischen Therapieabbruch und dem Beginn einer Monotherapie mit Atezolizumab liegen nicht vor. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist allerdings davon auszugehen, dass der Beginn einer Folgetherapie zwar nicht unmittelbar, aber innerhalb eines schmalen Zeitfensters nach Therapieabbruch erfolgt. Bei einer Zensierung zum Zeitpunkt des Wechsels von der Kontrollbehandlung auf eine Monotherapie mit Atezolizumab fehlen damit Informationen zu einem nicht unwesentlichen Beobachtungszeitraum in der Auswertung. Dadurch werden möglicherweise relevante Anteile an Ereignissen nicht berücksichtigt. Die vorliegenden Ergebnisse für diese Endpunkte werden deshalb nicht berücksichtigt. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine Intention to treat (ITT)-Analyse vollständiger Beobachtungen (siehe Abschnitt 2.3.1.2) erforderlich. Um in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können, sind in der vorliegenden Situation

mindestens Auswertungen notwendig, in die auch die Beobachtungen nach Wechsel von der Vergleichstherapie auf eine Monotherapie mit Atezolizumab eingehen.

Bei den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) sowie den weiteren spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4), die planmäßig 30 Tage nachbeobachtet werden sollten, kann sich durch die Zensierung zum Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie ebenfalls eine kürzere Nachbeobachtungszeit ergeben. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse für diese Endpunkte hat.

Auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz war aufgrund der beschriebenen Zensierung und fehlender Ergebnisse auf SOC- und PT-Ebene für die UEs unabhängig vom Schweregrad ausschließlich eine Auswahl spezifischer UEs für die schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) möglich. Folgende spezifischen UEs werden so ausgewählt:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
- Untersuchungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
- Synkope (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
- Dyspnoe (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU gibt in seinem Dossier an, dass die von ihm in Modul 4 A vorgelegten Subgruppen in der Studie IMpower130 a priori definiert gewesen seien. Dies ist nur teilweise korrekt. So liegen für die Merkmale Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja, nein), Geschlecht (Männer, Frauen) und geplante Anzahl an Zyklen in der Induktionsphase (4, 6) eindeutige Trennwerte vor. Zwar waren die weiteren vom pU aufgeführten Merkmale außer dem Merkmal Region präspezifiziert, allerdings wurden in den Planungsunterlagen zur Studie IMpower130 für diese keine Trennwerte festgelegt.

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren, mit jeweils als plausibel angesehenen Trennwerten, betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Abstammung (weiß, asiatisch, andere)
- Raucherstatus (nie, ehemalig, aktiv)
- Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja, nein)
- KRAS-Mutations-Status (positiv, negativ, unbekannt)
- PD-L1-Expression (TC0 und IC0, TC1/2/3 oder IC1/2/3)

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen vom Vorgehen des pU hinsichtlich der Auswahl relevanter Subgruppenmerkmale sowie der Einschätzung der Relevanz zur Durchführung von Subgruppenanalysen. Das Vorgehen für diese Nutzenbewertung ist in Abschnitt 2.3.2.4 beschrieben.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin herangezogen.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Da der pU für Fragestellung 2 keine Daten vorlegt, bezieht sich der folgende Kommentar ausschließlich auf Fragestellung 1.

Der pU beschreibt ausführlich anhand der Kriterien der CPMP(Committee-for-Proprietary-Medicinal-Products)-Guidance Points to Consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study [40] der EMA, warum aus seiner Sicht für die Studie IMpower130 die Ergebnissicherheit als Hinweis einzustufen ist.

Aus Sicht des pU ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial in der eingeschlossenen Studie IMpower130 als niedrig und das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für alle von ihm in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als hoch einzustufen. Zudem liege externe Validität für die WT-Population vor. Darüber hinaus betont der pU die statistisch signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und weiteren aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte (PFS [Beurteilung des IRF], Dauer des Ansprechens [Beurteilung des Prüfarztes], ORR [Beurteilung des Prüfarztes]) für die WT-Population und die NEM-Population basierend auf dem Datenschnitt 15.03.2018. Aus Sicht des pU erfülle die Studie IMpower130 in großen Teilen die Anforderungen des CPMP [40].

Bezüglich der Einschätzung der Patientenrelevanz und des Verzerrungspotenzials der Endpunkte der Studie IMpower130 sowie der Analysepopulation und des herangezogenen Datenschnitts für den Endpunkt Gesamtüberleben ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.3.2).

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1: PD-L1-Expression (TPS) < 50 %

Der pU leitet für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Die Einstufung des Zusatznutzens basiert er auf den Ergebnissen der WT-Population (zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2). In dieser Population ergäbe sich für den Endpunkt Gesamtüberleben (auf Grundlage des früheren Datenschnitts vom 15.03.2018) ein Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen. Der pU stuft den Zusatznutzen potenziell höher als gering ein, da aus seiner Sicht der erlaubte Wechsel aus dem Vergleichsarm auf Atezolizumab nach Krankheitsprogression bis zum Inkrafttreten der Protokollversion 5 die Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit zuungunsten der Intervention verzerrt. Außerdem zeigten sich für die Endpunkte PFS, objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens jeweils Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Symptomatik läge, basierend auf dem Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13), ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Endpunkten zu Nebenwirkungen fänden sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Datenschnitte sowie der Auswertung und Interpretierbarkeit der Endpunkte zu Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 und 2.3.1.2). Aufgrund dessen ist es nicht möglich, eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel + Carboplatin zu treffen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 %

Da der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % keine direkt vergleichende Studie identifiziert, leitet er keinen Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung wird geteilt.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin eingesetzt.

2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin herangezogen.

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Fachinformation [7]. Demnach ist Atezolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin angezeigt zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [41].

Die Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unterteilt sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA in

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % (Fragestellung 2).

Darüber hinaus wird seitens des G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen therapeutischen Bedarf für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC. Dies begründet er u. a. mit einer ungünstigen Überlebensprognose und mit einem begrenzten Ansprechen auf vorhandene Therapieoptionen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Dabei berechnet der pU sowohl eine aus seiner Sicht plausibelste Anzahl als auch eine Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation anhand alternativer Quellen. Im Folgenden wird ausschließlich die Herleitung der Spanne beschrieben und bewertet, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Als Ausgangsbasis für seine Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019. Mittels einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut (RKI) für die geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses der Jahre 2004 bis 2014 [42] und der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W2015) [43] schätzt der pU insgesamt 59 800 inzidente Patientinnen und Patienten für das Betrachtungsjahr 2019.

1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 75,2 % bis 78,2 % für Frauen und von 79,8 % bis 82,5 % für Männer an. Die unteren Anteilswerte bestimmt der pU anhand einer Registerstudie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), in die ca. 132 000 Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebsdiagnose zwischen 2002 und 2010 eingeschlossen wurden [44]. Die Obergrenzen basieren laut pU auf einer Auswertung von Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zu Patientinnen und Patienten der Jahre 2009 bis 2014 [45].

2) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC bei Erstdiagnose

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium IV bei Erstdiagnose stützt sich der pU erneut auf die beschriebenen Registeranalysen. Den Angaben der ADT entnimmt er eine Untergrenze von 53,3 % für Frauen und 47,9 % für Männer [45]. Als Obergrenze setzt pU auf Grundlage der Daten der GEKID [44] 56,5 % für Frauen und 50,9 % für Männer an.

3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf Fernmetastasen aufweisen

Der pU führt aus, dass bei alleiniger Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC bei Erstdiagnose im vorliegenden Anwendungsgebiet diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die aus früheren Stadien (I bis III) im Krankheitsverlauf eine Progression in Form von Fernmetastasen aufweisen und damit der Zielpopulation zuzurechnen sind. Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf Fernmetastasen aufweisen wie folgt:

Zur Berechnung der Untergrenze entnimmt der pU den Angaben der ADT [45] zunächst den Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I bis III befinden (46,7 % für Frauen und 52,1 % für Männer). Anschließend ermittelt er einen Anteilswert von 36,5 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung erleiden (kumulative Inzidenz). Dieser Wert basiert auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) für Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 1998 bis 2016 [33].

Für die Obergrenze verweist der pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I bis III befinden, auf die Angaben der GEKID [44]. Demnach befinden sich 43,5 % der Frauen und 49,1 % der Männer bei Erstdiagnose in den Stadien I bis

III. Anschließend setzt der pU auf Basis der Auswertung des TRM [33] einen Anteilswert von 40,4 % als Obergrenze an. Dieser beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die bei Erstdiagnose keine Metastasierung aufwiesen und im maximal verfügbaren Beobachtungszeitraum von 15 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung erleiden (kumulative Inzidenz).

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die im Jahr 2019 in ein metastasiertes Stadium progredieren, überträgt der pU für die Berechnung der Untergrenze die beschriebenen Anteile auf einen von ihm geschätzten Mittelwert der inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC der vorherigen 5 Jahre [43,44,46]. Für die Berechnung der Obergrenze überträgt der pU analog dazu die entsprechenden Anteile auf einen Mittelwert der inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC der vorherigen 15 Jahre (2004-2018) [43,45-47].

4) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC und nicht plattenepithelialer Histologie

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC, die eine nicht plattenepitheliale Histologie aufweisen, setzt der pU eine Spanne von 63,1 % bis 78,6 % an. Diese Spanne überträgt der pU auf die Summe der Neuerkrankungen aus Schritt 2 und der Patientinnen und Patienten mit Progression aus Schritt 3. Für den unteren Anteilswert zieht der pU mit Verweis auf das Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab aus dem Jahr 2016 das Ergebnis der deutschen Kohorte der LENS-Studie heran [48]. Bei dieser handelt es sich um eine zwischen 2009 und 2014 durchgeführte Beobachtungsstudie, in die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV aus 4 europäischen Ländern, darunter 206 aus Deutschland, eingeschlossen wurden. Den oberen Anteilswert entnimmt der pU einer Auswertung des Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP)-Registers. Die Auswertung des CRISP-Registers umfasst 2204 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC seit Rekrutierungsbeginn im Dezember 2015 bis Juli 2018 in Deutschland [30].

5) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC und nicht plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen

Im nächsten Schritt ermittelt der pU jeweils die Anteile der Patientinnen und Patienten mit EGFR-bzw. ALK-positiven Tumormutationen und leitet daraus den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen ab.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ALK-positiver Tumormutation verweist der pU auf verschiedene Leitlinien [9,21,24,49,50] und vorherige Dossiers zur Nutzenbewertung [51,52], denen er eine Spanne von 2 % bis 7 % entnimmt.

Für Patientinnen und Patienten mit EGFR-positiver Tumormutation setzt der pU eine Spanne von 4,9 % bis 15,1 % an. Den unteren Anteilswert entnimmt er einer Kohortenstudie mit neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2009 und 2010 von Boch et al. [53].

Zur Herleitung des oberen Anteilswertes zieht der pU die Auswertung des CRISP-Registers [30] heran.

Insgesamt weisen somit laut pU 6,9 % bis 22,1 % der Patientinnen und Patienten EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen auf. Dementsprechend nimmt der pU an, dass 77,9 % bis 93,1 % der Patientinnen und Patienten keine dieser Mutationen haben und überträgt diesen Anteil auf das Ergebnis aus Schritt 4.

6) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC und nicht plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, für die eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie infrage kommt

Der pU zieht für diesen Rechenschritt diejenigen Patientinnen und Patienten heran, die eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten haben und weist Anteilswerte von 76,9 % bis 78,5 % aus. Der untere Anteilswert basiert auf der deutschen Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie (211 Patientinnen und Patienten im Stadium IV) [54]. Für den oberen Anteilswert zieht der pU eine deutsche Registerauswertung zu den Beobachtungsjahren 2009 bis 2014 heran [55] und verweist auf bereits abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren [56-60].

7) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils in Höhe von 87,4 % [43,61] berechnet der pU eine Anzahl von 10 386 bis 17 047 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Aufteilung der Zielpopulation in Teilpopulationen für Fragestellung 1 und 2

Für die Aufteilung der GKV-Zielpopulation für die einzelnen Fragestellungen zieht der pU die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [58] heran. Auf dieser Basis setzt er einen Anteil in Höhe von 28,9 % für diejenigen Patientinnen und Patienten an, die eine PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % aufweisen. Für die Teilpopulation der Fragestellung 2 überträgt der pU diesen Anteil auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 reduziert der pU das Ergebnis aus Schritt 7 um die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2.

Auf diese Weise schätzt der pU

- 7384 bis 12 120 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % (Fragestellung 1) und
- 3002 bis 4927 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % (Fragestellung 2)

in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Außerdem führen einige der vom pU herangezogenen Quellen zu Unsicherheiten. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Zur Ausgangsbasis

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019 mittels linearer Regression auf 59 800 Patientinnen und Patienten. Im Vergleich zu Prognosen des RKI, liegt der pU damit näher an der Schätzung für das Jahr 2020 mit 59 900 Neuerkrankungen [29], während das RKI für das Jahr 2018 lediglich 55 700 Neuerkrankungen geschätzt hat [62].

Zu Schritt 1

Die vom pU angegebenen Anteile des NSCLC an allen Lungenkarzinomen lassen sich anhand der Angaben des pU rechnerisch sowie methodisch nicht im Detail nachvollziehen. Nähere Angaben zur Methodik bei der Einteilung in histologische Gruppen wären wünschenswert. Im Vergleich zu bisherigen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten und in Anbetracht der Quellen liegen diese Anteilswerte jedoch in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Es ist darauf hinzuweisen, dass eine aktuellere Auswertung der ADT verfügbar ist, die zusätzlich Angaben zu Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 2015 und 2016 enthält [63].

Zu Schritt 3

Zur Ausgangsbasis der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium addiert der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die in früheren Stadien in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren. Dies ist nachvollziehbar, da sich der Begriff der Erstlinie auf eine erste medikamentöse Therapie innerhalb des metastasierten Stadiums bezieht. Für diese Patientengruppe kommt demnach auch eine Erstlinie mit Atezolizumab infrage, obwohl diese bereits eine Therapie für ein früheres Stadium erhalten haben. Abweichend zu den Berechnungen der GKV-Zielpopulation einiger vorheriger Dossiers in ähnlichen Anwendungsgebieten (z. B. [64]), die ausschließlich auf der Inzidenz zur Berechnung der Zielpopulation für die Erstlinie beruhen, schätzt der pU daher eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC im Betrachtungsjahr.

Zu Schritt 5

Die vom pU angesetzten Anteilswerte sind nur teilweise auf die vorherigen Rechenschritte übertragbar, da sie sich in ihrer Grundgesamtheit unterscheiden. Der pU überträgt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen auf

Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepitheliales NSCLC. Er nimmt daher für diesen Schritt implizit an, dass der Anteil für eine nicht plattenepitheliale Tumorphistologie und die Anteile EGFR- bzw. ALK-positiver Tumormutationen unabhängig voneinander sind. Da EGFR- und ALK-positiv Tumormutationen häufiger bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie auftreten [24,50,53,55,65], sind die jeweiligen Untergrenzen für EGFR- bzw. ALK-positiv Tumormutationen potenziell unterschätzt.

Zu Schritt 6

Es ist anzumerken, dass grundsätzlich als Obergrenze für alle Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen eine Erstlinientherapie infrage kommt.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in Teilpopulationen für Fragestellung 1 und 2

Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach PD-L1-Expression verweist der pU auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017. Der dort ausgewiesene Anteil wurde aus der Zulassungsstudie KEYNOTE-024 entnommen. Aufgrund ihrer spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien eignen sich klinische Studien jedoch nur bedingt für die Ableitung epidemiologischer Kennzahlen. Daher ist dieser Schritt mit Unsicherheit versehen.

Die beschriebenen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation führen zu gegenläufigen Abweichungen. Daher liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte dennoch insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht mit Verweis auf Angaben des RKI [62] von steigenden Erkrankungsraten bei Frauen und sinkenden Erkrankungsraten bei Männern aus. Unter Berücksichtigung dieser Annahme, der Bevölkerungsentwicklung und dem beschriebenen Vorgehen schätzt der pU für das Jahr 2024 eine Anzahl von 12 707 bis 20 821 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Berücksichtigung des GKV-Anteils).

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Abschnitt 2.5 und Tabelle 19 und Tabelle 20.

3.2 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 für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % (Fragestellung 1):
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel- Richtlinie) oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % (Fragestellung 2):
 - Pembrolizumab als Monotherapie

Der pU macht für die Berechnung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 separate Angaben für eine Induktionstherapie mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie sowie für eine anschließende (Wechsel-)Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bzw. BSC. Die Angaben für eine (Wechsel-)Erhaltungstherapie werden nicht dargestellt und nicht kommentiert, da diese nicht Bestandteil der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus entsprechen überwiegend den Fachinformationen [7,8,66-73].

Für Pembrolizumab ist die Anwendung als Monotherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben dem vom pU angegebenen Therapieschema (200 mg alle 3 Wochen) auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (400 mg alle 6 Wochen) möglich [71].

Für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC wird laut Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [57] eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen. Für den Behandlungsmodus von Carboplatin in den Kombinationstherapien legt der pU eine 3-wöchige Zyklusdauer fest. Des Weiteren geht der pU bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Für die Induktions- und Erhaltungsphase mit Atezolizumab geht der pU insgesamt von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Dies ist nachvollziehbar. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr

angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für nab-Paclitaxel und Carboplatin im Rahmen der zu bewertenden Therapie setzt der pU eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen an. Gemäß Fachinformation [7] werden nab-Paclitaxel und Carboplatin im Rahmen der zu bewertenden Therapie während der Induktionsphase entweder über 4 oder 6 Zyklen verabreicht. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist daher zusätzlich zu den Angaben des pU eine Untergrenze für die Behandlungsdauer von nab-Paclitaxel und Carboplatin im Rahmen der zu bewertenden Therapie über 4 Zyklen während der Induktionsphase zu berücksichtigen.

Für Pembrolizumab geht der pU von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Für die Kombinationschemotherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung 1) nimmt der pU eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen à 21 Tage an. Den Fachinformationen der Wirkstoffe für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Kombinationschemotherapien ist keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen [8,66-70,72,73]. Dementsprechend kann rechnerisch eine Behandlungsdauer von 1 Jahr angenommen werden, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen für die von ihm jeweils angesetzte Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) weitgehend den Fachinformationen [7,8,66-73]. Dabei ist Folgendes zu beachten:

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Atezolizumab und Pembrolizumab – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [74] zugrunde.

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [57] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. Area under the curve (AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Der pU setzt für seine Berechnung die maximale Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Zusätzlich wird gemäß Fachinformation [8] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg * min/ml entspricht.

Für Carboplatin und Paclitaxel lassen sich jeweils mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen ein geringerer Verwurf und eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben für die von ihm gewählten Präparate überwiegend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2019 wieder.

Für 1 Durchstechflasche Gemcitabin mit 1000 mg gibt der pU für das von ihm gewählte Präparat zu geringe Kosten an. Außerdem veranschlagt der pU für Gemcitabin je Behandlungstag 2 Durchstechflaschen in der Wirkstärke 1000 mg und 2 in der Wirkstärke 200 mg. Eine Kombination aus 1-mal 2000 mg plus 2-mal 200 mg stellt bei geringerer Anzahl an Durchstechflaschen eine wirtschaftlichere Alternative dar.

Für Cisplatin, Gemcitabin und Paclitaxel kombiniert der pU verschiedene Wirkstoffstärken für die Berechnung der Kosten und wählt hierfür jeweils Präparate unterschiedlicher Hersteller. Bei einer erforderlichen Kombination verschiedener Wirkstärken eines Arzneimittels sollte derselbe Hersteller gewählt werden.

Bei den Kosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin setzt der pU für Carboplatin das Präparat eines Herstellers an, der gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [57] keine Anerkennung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch abgegeben hat und das Präparat somit in diesem Fall nicht verordnungsfähig ist. Bei Berücksichtigung des wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Präparats ergeben sich nach eigenen Berechnungen jedoch nur geringfügige Abweichungen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Atezolizumab, nab-Paclitaxel, Carboplatin, Pembrolizumab, Vinorelbin, Gemcitabin und Docetaxel gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Prä- und Posthydratation sowie für die forcierte Diurese. Laut pU werden für die Prä- und Posthydratation 4,7 bis 8,5 Liter Kochsalzlösung pro Behandlungstag benötigt. Den Angaben der Fachinformation [70] ist hingegen eine Menge von 3 bis 4,4 Litern zu entnehmen. Für die forcierte Diurese gibt der pU einen Bedarf von 75,6 ml 20-prozentiger Mannitollösung pro Gabe an. Gemäß Fachinformation [70] sind 375 ml einer 10-prozentigen Mannitollösung anzusetzen.

Für Paclitaxel und Pemetrexed setzt der pU jeweils Kosten für eine Prämedikation an.

Für die jährlichen Kosten der Prä- und Posthydratation bei Cisplatin sowie für die Prämedikation mit Folsäure für Pemetrexed berechnet der pU einen Mittelwert. Um mögliche Unterschiede hinsichtlich des Verbrauchs zu berücksichtigen, wäre eine Kostenspanne anzusetzen.

Für alle Wirkstoffe können zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs angesetzt werden, wie z. B für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder für die Infusionstherapie.

Der pU berechnet für alle Wirkstoffe korrekt die Kosten pro Gabe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin Jahrestherapiekosten in Höhe von 95 938,07 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten stellen eine in der Größenordnung plausible Obergrenze dar. Da eine kürzere Dauer der Induktionstherapie (siehe Abschnitt 3.2.1) möglich ist, können auch geringere Arzneimittelkosten anfallen. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind als Obergrenze plausibel. Bei kürzerer Induktionstherapie fallen entsprechend geringere Kosten an.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten für Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed beinhalten außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Sowohl die Arzneimittelkosten pro Jahr als auch die gesamten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr weist der pU nicht separat aus. Für die Bewertung der Arzneimittelkosten werden diese über die Jahrestherapiekosten abzüglich der laut pU anfallenden Kosten gemäß Hilfstaxe und (sofern zutreffend) der einzelnen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr hergeleitet. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.3) ergibt sich folgende Bewertung:

Für Pembrolizumab sind die Arzneimittelkosten für den vom pU gewählten Behandlungsmodus in der Größenordnung plausibel. Bei einem alternativen Behandlungsmodus (siehe Abschnitt 3.2.1) lassen sich geringere Arzneimittelkosten realisieren.

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationschemotherapien mit Vinorelbin bzw. Gemcitabin lassen sich rechnerisch anhand der Angaben des pU nicht nachvollziehen. Für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen sind die Arzneimittelkosten für Vinorelbin überschätzt; für Gemcitabin sind die Arzneimittelkosten unterschätzt.

Für die anderen platinhaltigen Kombinationschemotherapien sind die Arzneimittelkosten für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen in der Größenordnung plausibel.

Für Carboplatin, Pembrolizumab, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel und nab-Paclitaxel vernachlässigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Cisplatin,

Paclitaxel und Pemetrexed berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen plausibel. Für Pembrolizumab können bei einem alternativen Behandlungsmodus aufgrund der niedrigeren Zahl an Behandlungstagen geringere Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen.

Insgesamt ergeben sich für die Kombinationschemotherapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Berücksichtigung einer kontinuierlichen Behandlungsdauer höhere Jahrestherapiekosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin gemäß der jeweiligen Fachinformation dar [7,8,69].

Der pU gibt an, dass sich eine Verminderung der geschätzten GKV-Zielpopulation nicht exakt quantifizieren lässt. Außerdem geht der pU davon aus, dass eine Behandlung mit Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar, aber mit Unsicherheiten versehen. Da diese jedoch zu gegenläufigen Abweichungen führen, liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte dennoch insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheit behaftet.

Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie für Pembrolizumab sind die Arzneimittelkosten als Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Als Untergrenze fallen geringere Arzneimittelkosten an.

Die Arzneimittelkosten für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen sind für die Kombinationschemotherapien mit Vinorelbin überschätzt und für die Kombinationschemotherapien mit Gemcitabin unterschätzt. Die Arzneimittelkosten für die weiteren Kombinationschemotherapien sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen in der Größenordnung plausibel.

Der pU vernachlässigt bzw. berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen plausibel. Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie für Pembrolizumab fallen als Untergrenze geringere Kosten gemäß Hilfstaxe an.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die keine EGFR-Mutationen oder kein ALK-positives NSCLC haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % ^c	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt ^d
2	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % ^c	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

c. Für die Behandlung mit Atezolizumab wird eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 als Annäherung an einen TPS < 50 % bzw. eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 als Annäherung an einen TPS ≥ 50 % gewertet (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

d. In die Studie IMpower130 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzellen; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzellen; TPS: Tumor Proportion Score

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen, davon	10 386 bis 17 047	Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheit behaftet.
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % (Fragestellung 1)	7384 bis 12 120	
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % (Fragestellung 2)	3002 bis 4927	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin	Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen	95 938,07 ^c	Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen stellen eine in der Größenordnung plausible Obergrenze dar. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Cisplatin + Vinorelbin Gemcitabin Docetaxel Paclitaxel Pemetrexed	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % (Fragestellung 1)	1260,16–1472,34 ^{d, e}	Die pU berechnet die Kosten unter der Annahme, dass die Behandlungsdauer 6 Zyklen beträgt. Für die vom pU gewählte Behandlungsdauer sind die Arzneimittelkosten für die Kombinationschemotherapien mit Vinorelbin überschätzt und für die Kombinationschemotherapien mit Gemcitabin unterschätzt. Die Arzneimittelkosten für die weiteren Kombinationschemotherapien sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen in der Größenordnung plausibel. Für Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel und nab-Paclitaxel vernachlässigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angenommene Anzahl an Behandlungszyklen plausibel.
		8132,34–10 775,28 ^c	
		2116,20 ^c	
		7806,54 ^c	
		7824,18 ^d	
		24 210,53 ^d	
Carboplatin + Vinorelbin Gemcitabin Docetaxel Paclitaxel Pemetrexed nab-Paclitaxel	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % (Fragestellung 2)	3491,10 ^c	Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen stellen eine plausible Obergrenze dar. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
		8132,34–10 775,28 ^c	
		2116,20 ^c	
		7806,54 ^c	
		7824,18 ^d	
		24 210,53 ^d	
Pembrolizumab		104 964,80 ^c	

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
<p>a. Der pU macht außerdem für Fragestellung 1 Angaben für eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed oder Best supportive Care. Diese Angaben werden nicht dargestellt und nicht kommentiert.</p> <p>b. Angabe des pU</p> <p>c. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.</p> <p>d. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.</p> <p>e. Die Arzneimittelkosten für Cisplatin sind je nach Kombinationspartner unterschiedlich.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1 A, 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

Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Während der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tecentriq[®] 1.200 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von nab-Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen über vier oder sechs Zyklen. In jedem 21-Tage-Zyklus werden Tecentriq[®], nab-Paclitaxel und Carboplatin an Tag 1 verabreicht. Nab-Paclitaxel wird zusätzlich an den Tagen 8 und 15 verabreicht.

Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Tecentriq[®] 1.200 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis 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.

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit NSCLC, die Tecentriq[®] in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel erhalten, wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq[®] fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Eine Weiterbehandlung über eine Krankheitsprogression hinaus kann nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden.

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 ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Tecentriq® muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden. Nicht schütteln. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen.
- Patientenpass.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 17.10.2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>.
4. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie. PD-L1-Portal: Definitionen von PD-L1 [online]. [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.pdl1portal.eu/#definitionen>.
5. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM et al. Development of a PD-L1 complementary diagnostic immunohistochemistry assay (SP142) for atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019; 27(2): 92-100.
6. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens K, Kirchner T, Reu S et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2016; 29(10): 1165-1172.
7. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Celgene Europe. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. 02.2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
10. F. Hoffmann-La Roche. Primary clinical study report protocol GO28915: a phase-III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum containing chemotherapy (OAK). 2016.
11. Powles T, Durán I, Van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, Giorgi U et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211). *Lancet* 2018; 391(10122): 748-757.

12. Sternberg CN, Loriot Y, James N, Choy E, Castellano D, Lopez-Rios F et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur Urol* 2019; 76(1): 73-81.
13. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(9): 1008-1014.
14. European Medicines Agency. Tecentriq: European public assessment report [online]. 31.01.2019 [Zugriff: 12.11.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0007-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
16. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542-2550.
17. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(19): 2197-2204.
18. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 20-30.
19. Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC. *PLoS One* 2013; 8(4): e62038.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34 [online]. 11.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
21. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237.
22. De Marinis F, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 73(1): 1-10.
23. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e341S-e368S.

24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): non-small cell lung cancer; version 5.2019. 07.06.2019.
25. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(30): 3484-3515.
26. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010; 64(Suppl 2): e1-e164.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2018-B-260; Wirkstoff: Atezolizumab [unveröffentlicht]. 2019.
28. iOmedico. Tumorregister Lungenkarzinom: Abschlussauswertung Mai 2016; Datenstand 31.01.2016.
29. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile.
30. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft-Studien-gGmbH, iOmedico. CRISP: Interimauswertung 2018.
31. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg JMG, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261.
32. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(2): 273-277.
33. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival [online]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
34. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf.
36. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments: about EQ-5D [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>.

37. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
38. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
40. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf.
41. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed). *TNM classification of malignant tumours*. Chichester: Wiley; 2017.
42. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 1999-2014, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen [online]. 29.11.2017 [Zugriff: 06.12.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
43. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2017; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 27.03.2017 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
44. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany. *Lung Cancer* 2015; 90(3): 528-533.
45. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 6. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2016: Lungenkarzinom [online]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OQK_DKK2016_gesamt.pdf.
46. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2017 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D>.

47. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990), Zeitraum 2005 - 2010 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=561:26635418D>.
48. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 C: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen [online]. 28.04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1449/2016-04-28_Modul3C_Nivolumab.pdf.
49. Alberta Health Services. Non-small cell lung cancer stage IV. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nslc-stage4.pdf>.
50. Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, et al. Small cell and non-small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and follow-up: good clinical practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_206_lung_cancer.pdf.
51. Roche Pharma. Alectinib (Alecensa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 21.12.2017 [Zugriff: 04.04.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/339/#tab/dossier>.
52. Novartis Pharma. Ceritinib (Zykadia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.09.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/264/#tab/dossier>.
53. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W 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).
54. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. 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.
55. Tessen HW. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK): siebte Zwischenauswertung; Datenstand 31.01.2014 [unveröffentlicht]. 2014.
56. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A: Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie [online]. 19.12.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 01.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 03.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Osimertinib (neues Anwendungsgebiet; Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 17.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
60. Lilly Deutschland. Ramucirumab (Cyramza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Ramucirumab (Cyramza); Modul 3 A; Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [online]. 23.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf.
61. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2018; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 18.03.2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf.
62. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.
63. Blum T, Barlag H. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 33. Deutscher Krebskongress; 21.-24..02.2018; Berlin, Deutschland. [Zugriff: 19.10.2019]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/7.%20Bundesweite%20Qualitaetskonferenz/Lunge_QK_Freitag_230218.pdf.

64. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3B; Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie [online]. 29.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3021/2019-03-29_Modul3B_Pembrolizumab.pdf.
65. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014; 77(2): 49-54.
66. Eli Lilly Nederland. Fachinformation ALIMTA [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
67. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
68. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
69. Teva. Fachinformation Carboplatin-GRY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
70. Teva. Fachinformation Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
71. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
72. Ratiopharm. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
73. Ratiopharm. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 05.2017.
74. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

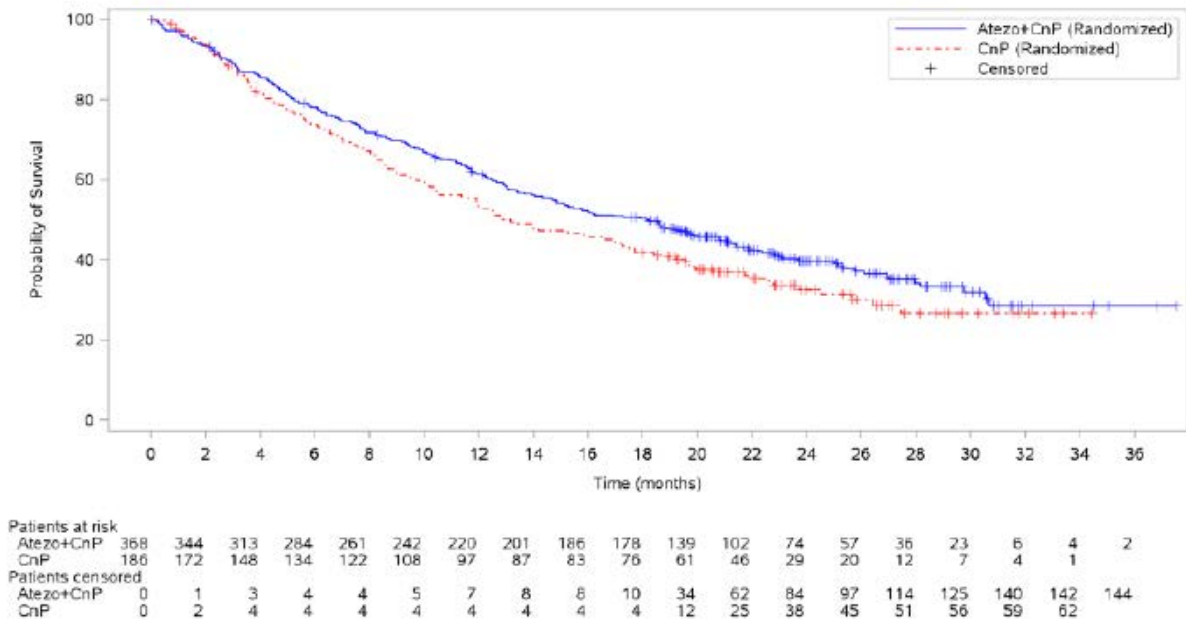


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, NEM-Population, Datenschnitt: 04.09.2018

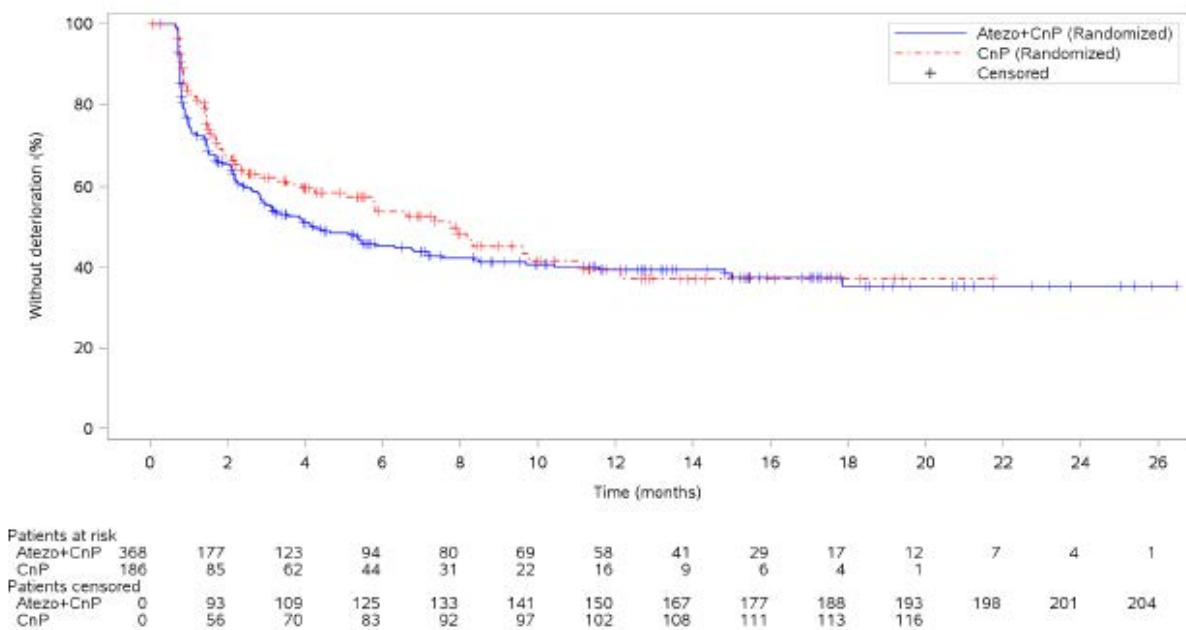


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

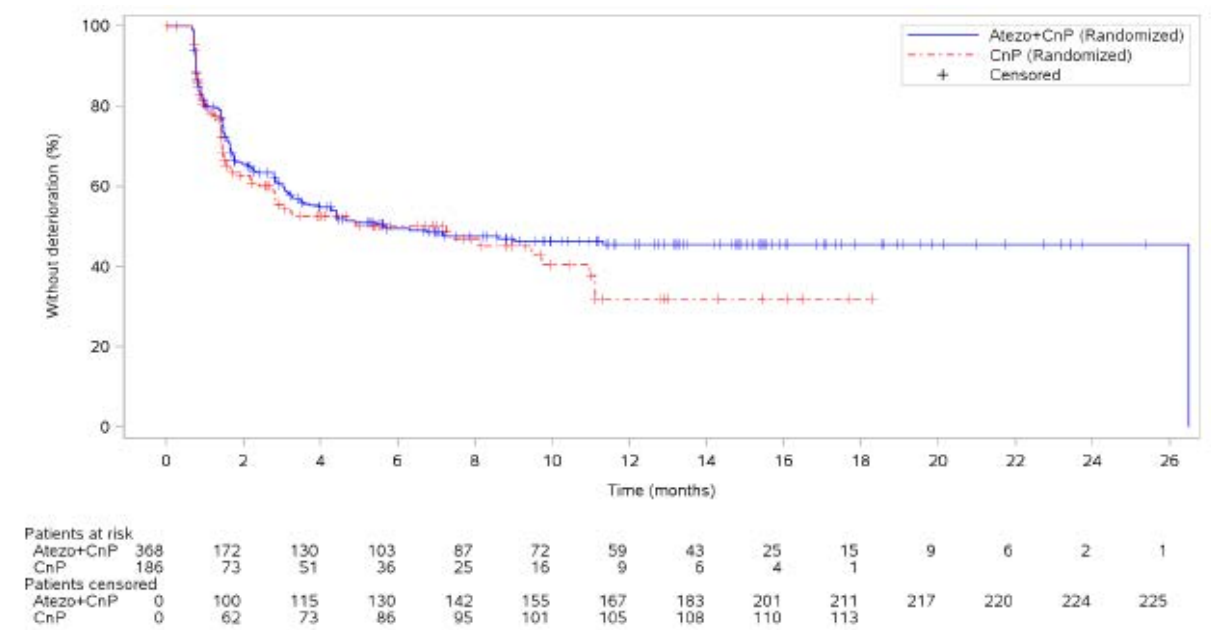


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

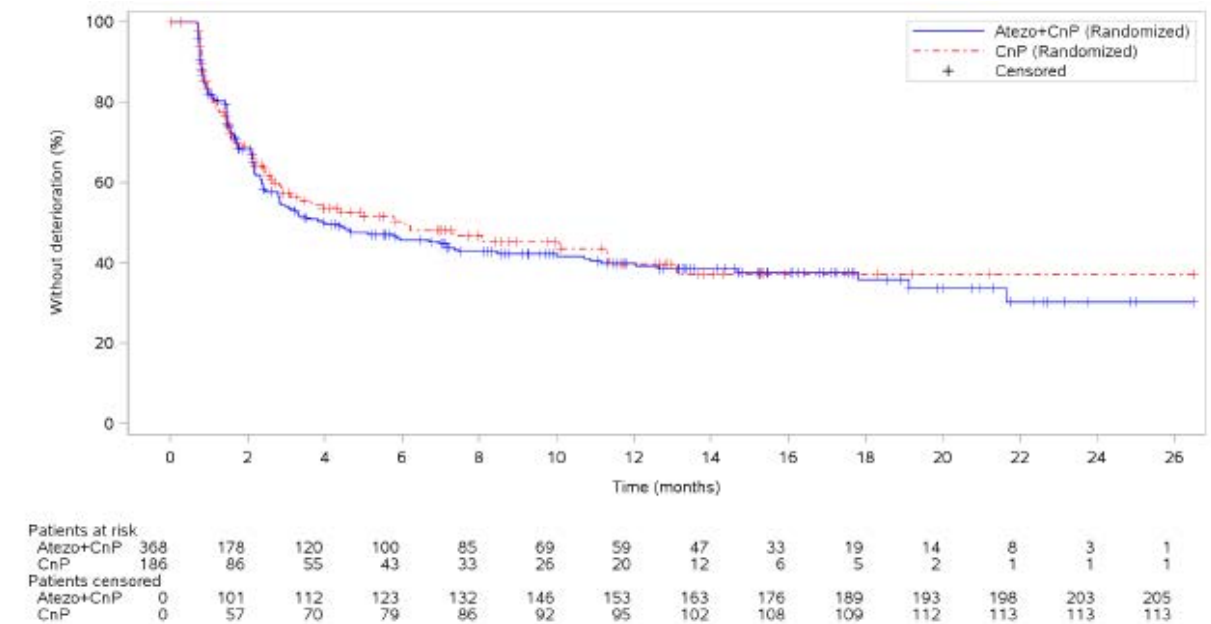


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

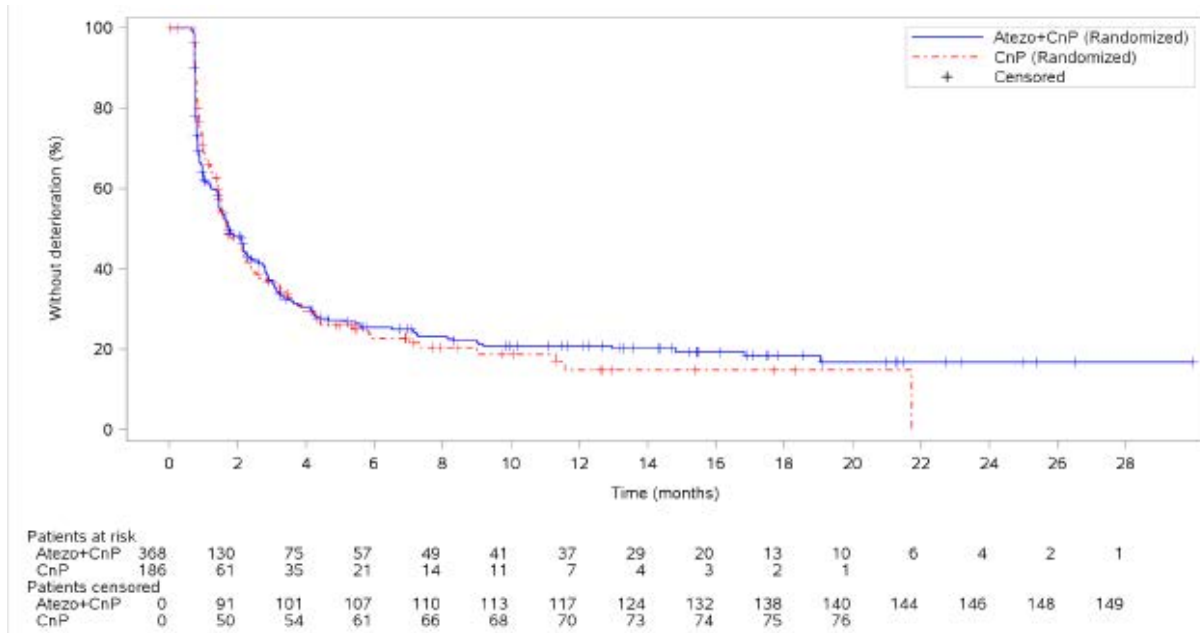


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

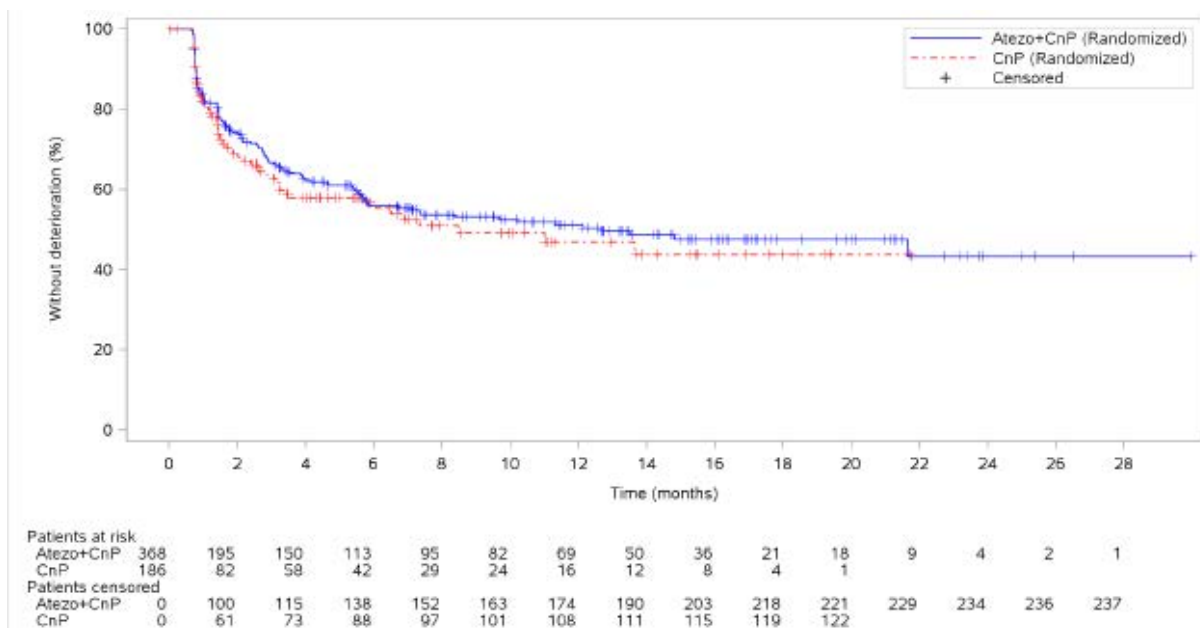
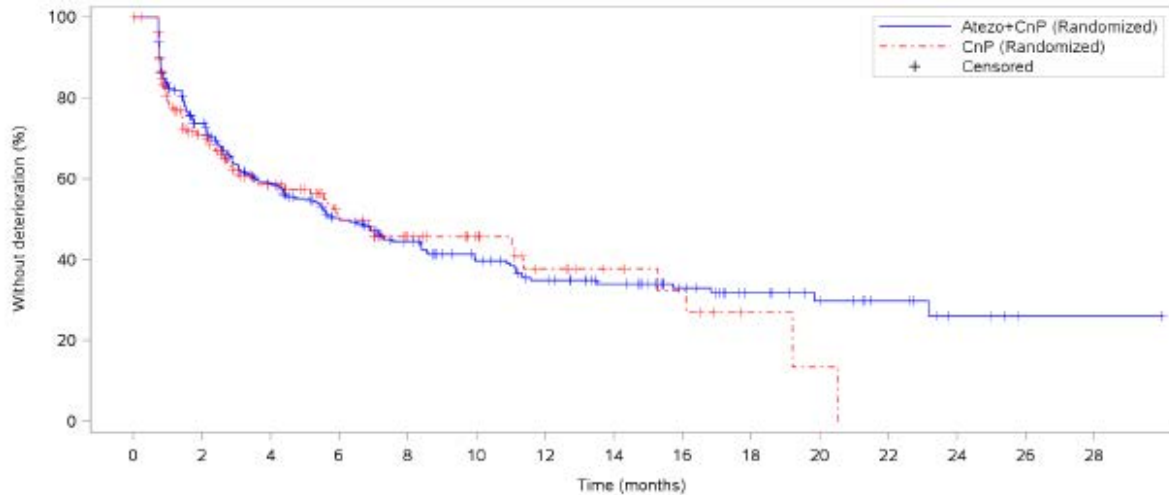
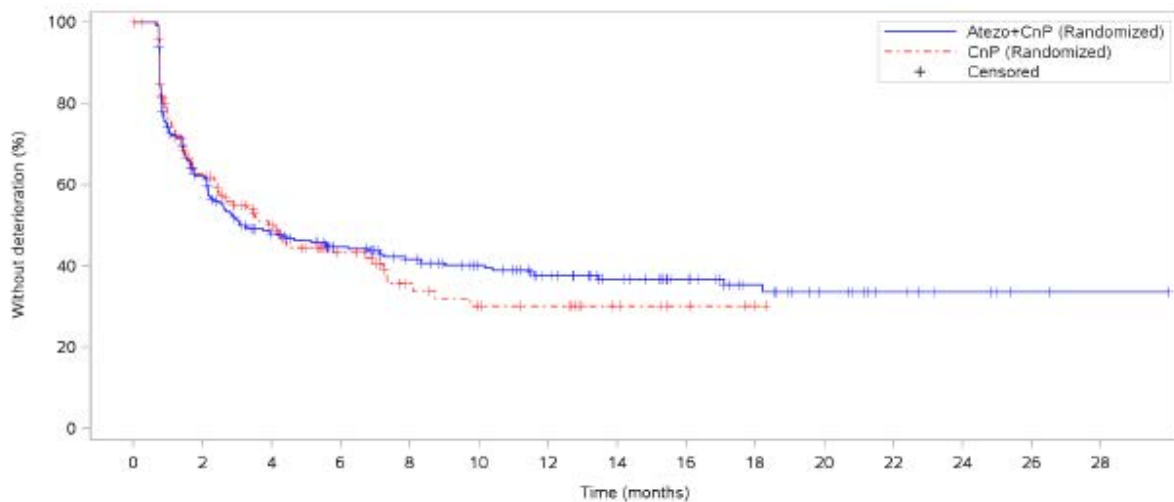


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



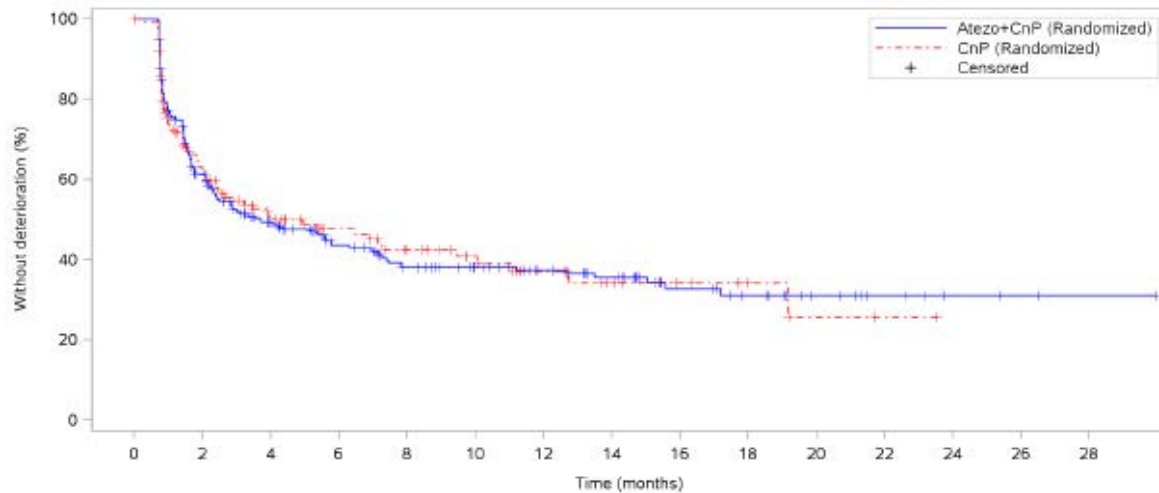
Patients at risk															
Atezo+CnP	368	199	143	109	87	70	57	43	29	20	15	10	4	1	1
CnP	186	88	57	39	27	20	12	8	6	2	1				
Patients censored															
Atezo+CnP	0	94	112	126	136	144	149	162	175	183	187	192	197	200	200
CnP	0	57	74	86	94	101	106	110	111	114	114				

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



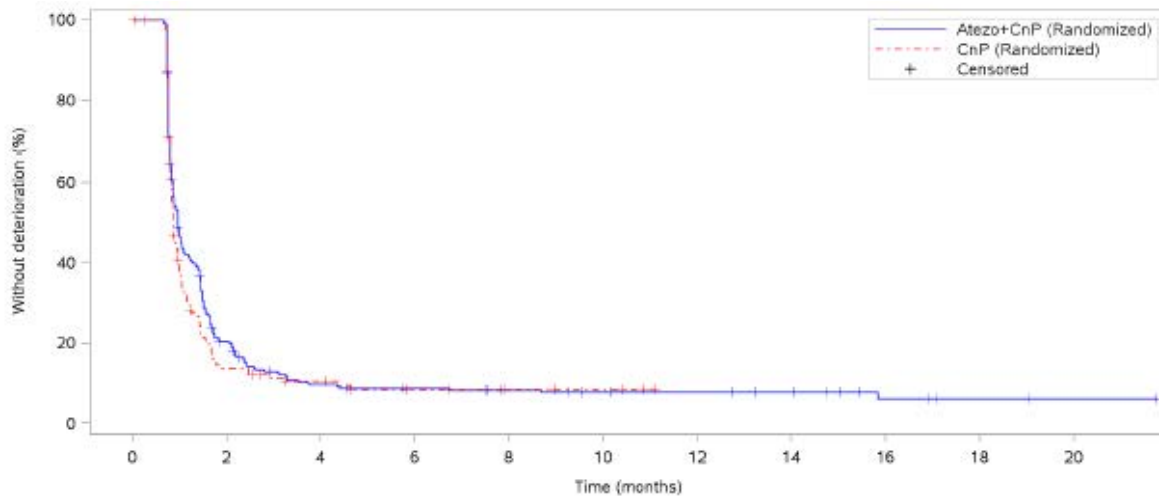
Patients at risk															
Atezo+CnP	368	171	121	96	81	69	56	40	31	20	13	8	5	2	1
CnP	186	76	49	33	20	15	13	7	4	1					
Patients censored															
Atezo+CnP	0	89	101	118	127	136	145	160	169	179	185	190	193	196	197
CnP	0	58	71	81	89	91	93	99	102	105					

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



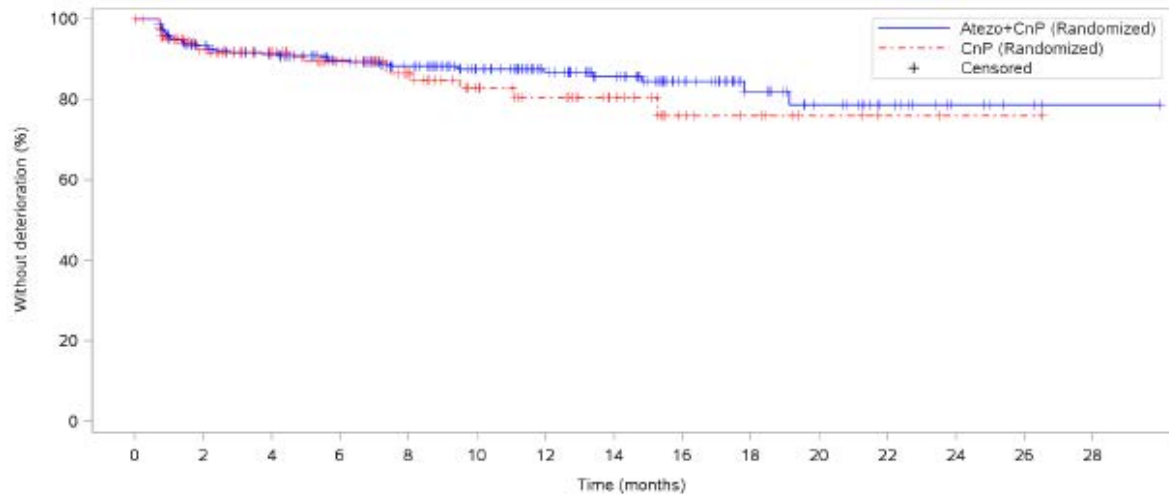
Patients at risk															
Atezo+CnP	368	167	113	84	66	57	48	36	21	16	10	6	3	2	1
CnP	186	78	52	38	29	22	15	10	7	4	2	1			
Patients censored															
Atezo+CnP	0	91	114	131	139	148	156	166	179	183	189	193	196	197	198
CnP	0	56	68	79	84	90	95	99	102	105	106	107			

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



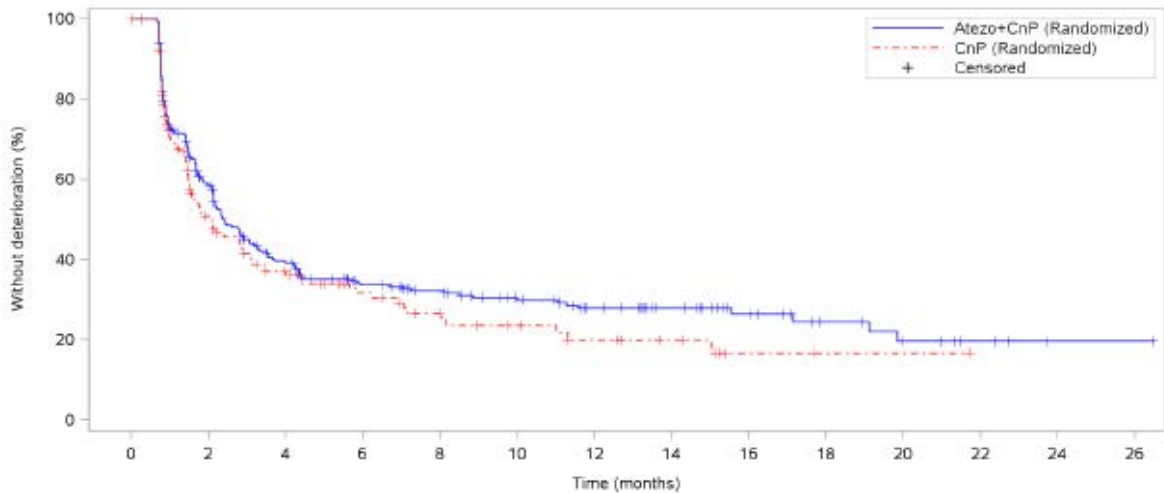
Patients at risk														
Atezo+CnP	368	53	23	19	15	12	11	9	4	2	1			
CnP	186	18	11	6	4	3								
Patients censored														
Atezo+CnP	0	97	100	102	105	107	108	110	114	116	117			
CnP	0	49	52	55	57	58								

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



Patients at risk															
Atezo+CnP	368	234	209	179	151	127	105	80	49	32	21	13	6	3	1
CnP	186	109	89	71	53	39	31	23	11	8	4	2	1	1	1
Patients censored															
Atezo+CnP	0	116	136	163	188	211	232	256	286	302	312	320	327	330	332
CnP	0	67	86	102	118	130	137	145	156	159	163	165	166	166	

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Bluthusten (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



Patients at risk															
Atezo+CnP	368	153	96	71	60	47	37	28	18	11	8	4	1	1	
CnP	186	61	39	26	18	14	10	7	2	1	1	4	1	1	
Patients censored															
Atezo+CnP	0	102	110	122	130	139	146	155	164	170	171	175	178	178	
CnP	0	59	65	73	77	79	81	84	88	89	89	175	178	178	

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

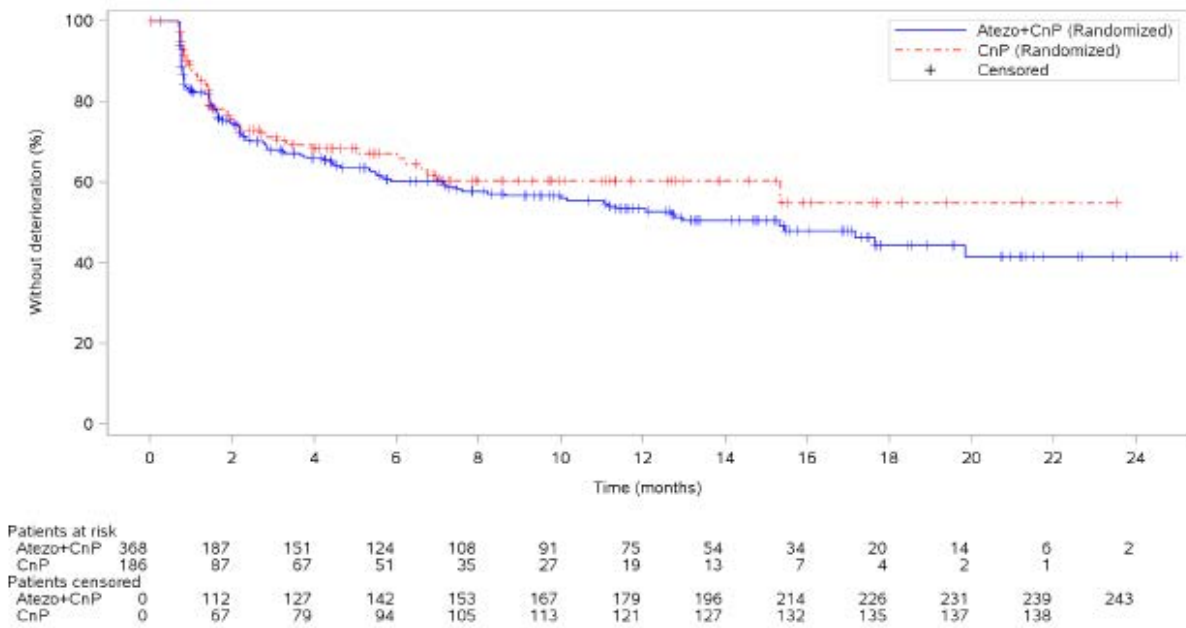


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

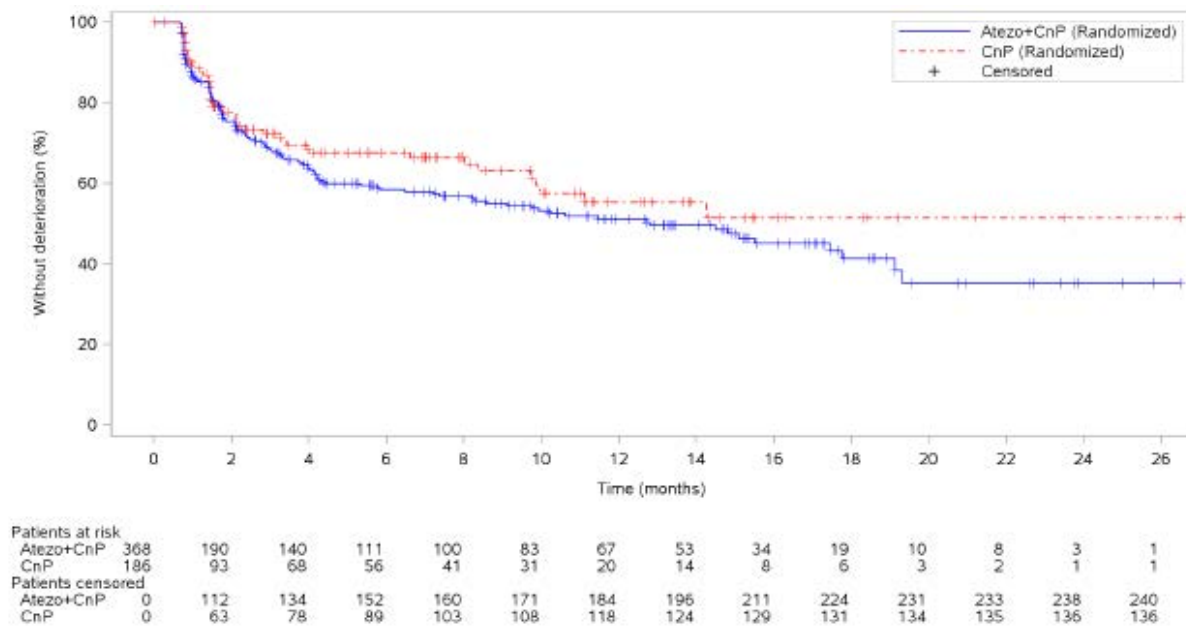


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

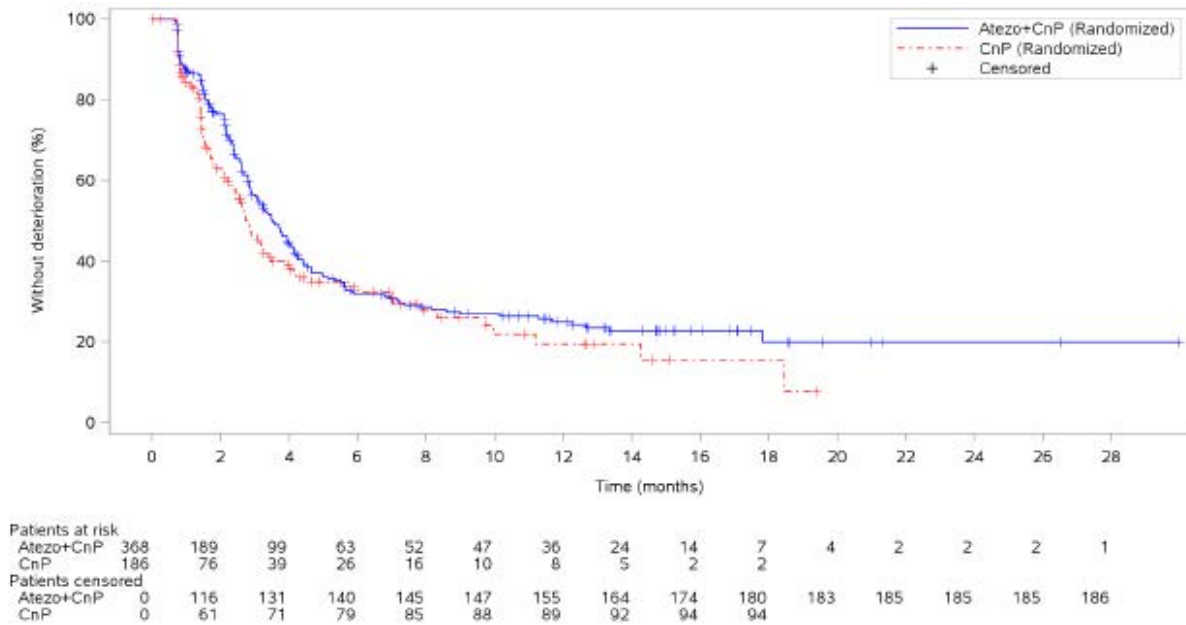


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

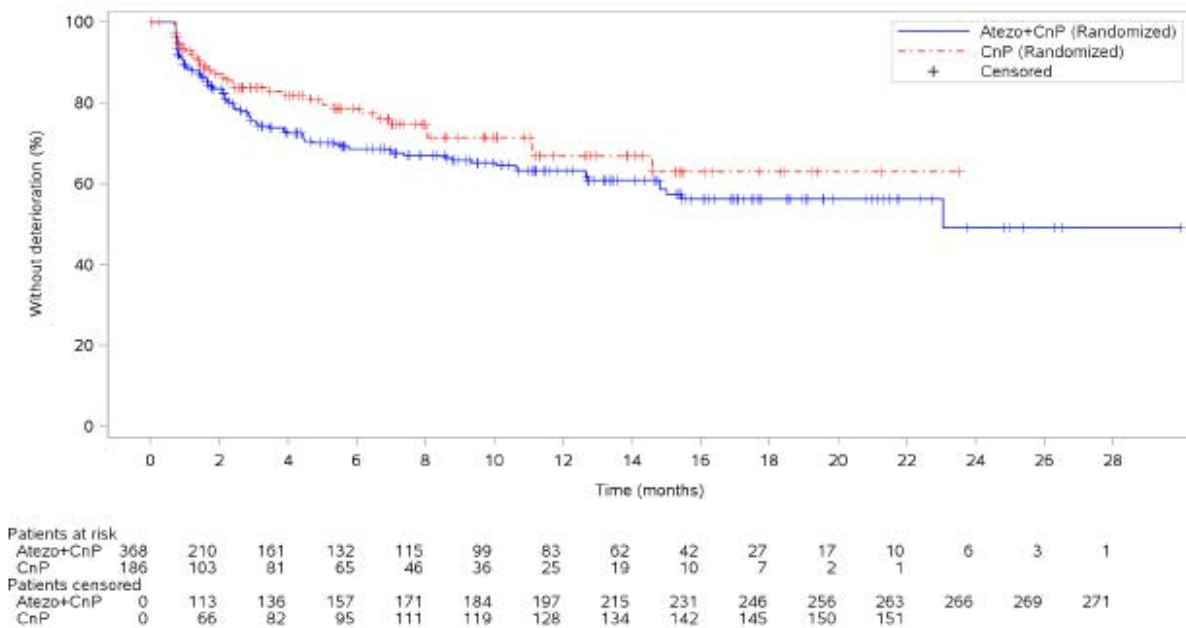
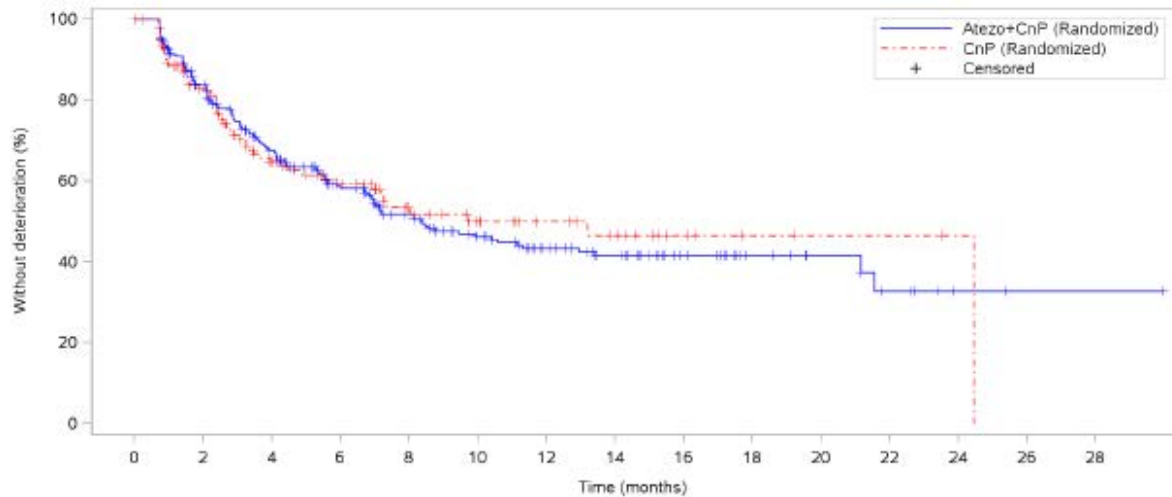
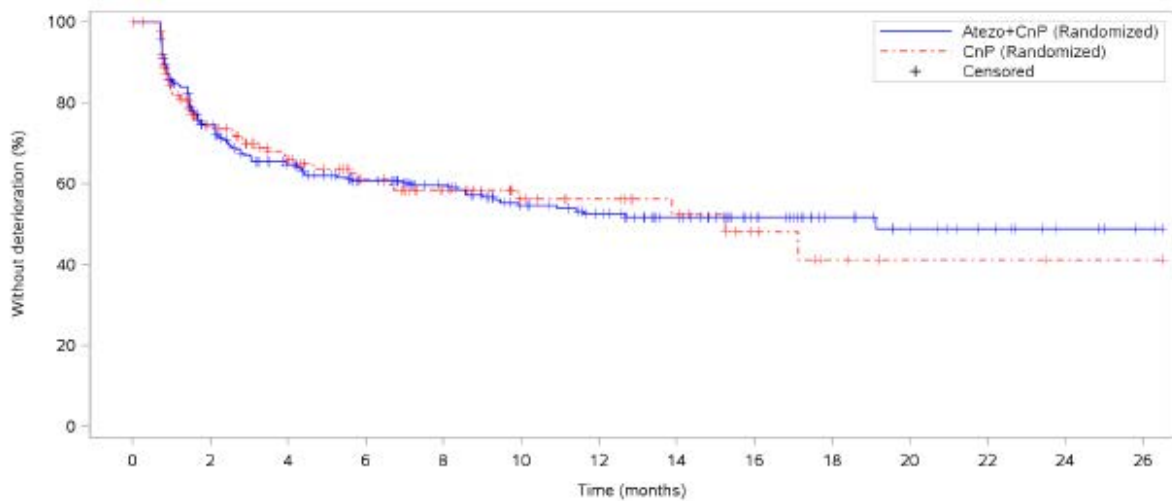


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



Patients at risk															
Atezo+CnP	368	212	156	116	88	69	54	40	25	14	10	6	2	1	1
CnP	186	99	64	49	32	23	17	13	6	3	2	2	1		
Patients censored															
Atezo+CnP	0	112	129	150	165	175	186	198	213	224	228	230	234	235	235
CnP	0	64	79	89	102	109	115	118	125	128	129	129	130		

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



Patients at risk															
Atezo+CnP	368	190	150	123	104	82	70	52	35	22	15	10	5	2	
CnP	186	86	64	46	34	24	19	14	8	4	2	2	1	1	
Patients censored															
Atezo+CnP	0	109	125	143	160	174	183	200	217	230	236	241	246	249	
CnP	0	66	79	93	103	112	117	121	126	129	131	131	132	132	

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (Thorax) (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEoM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

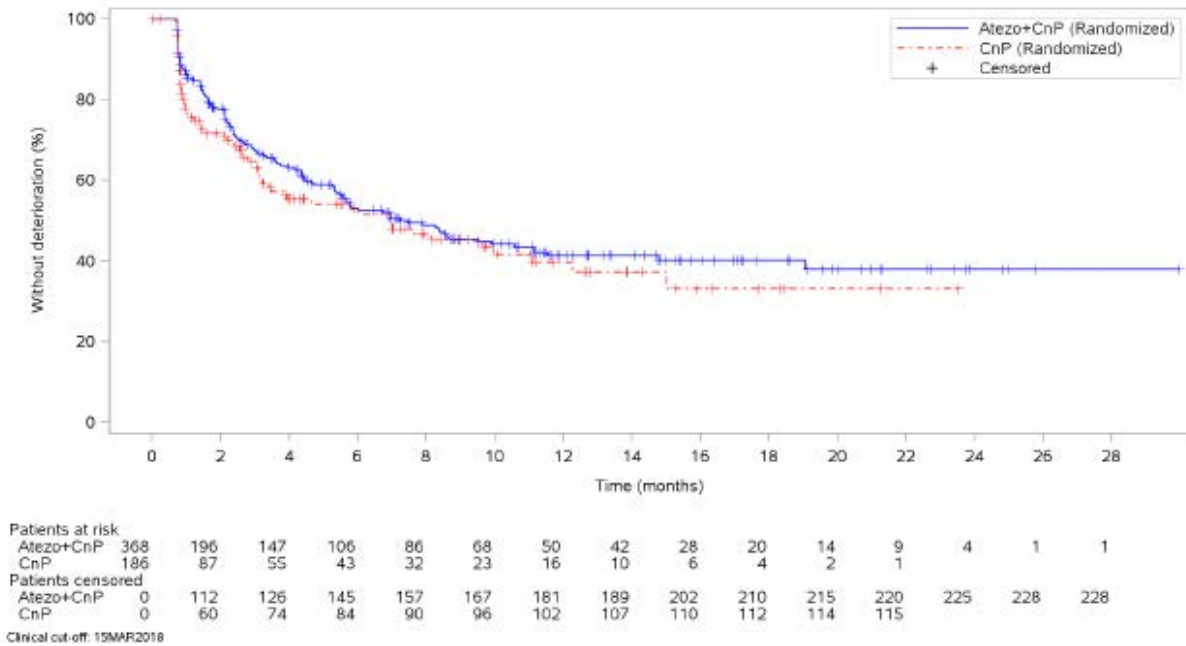


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

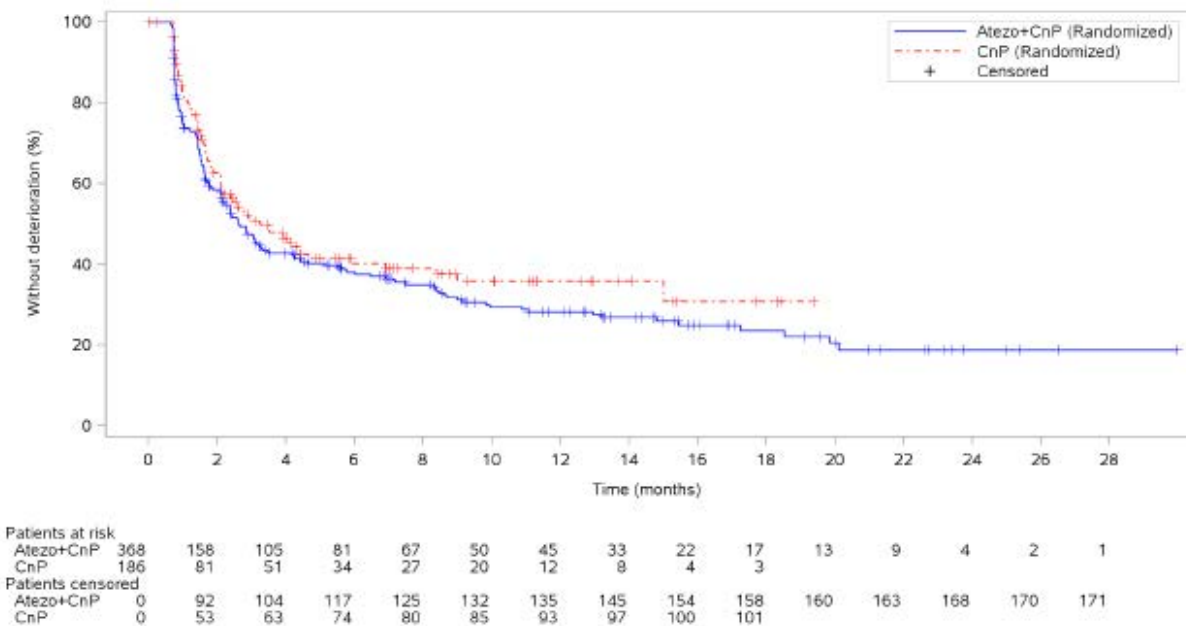
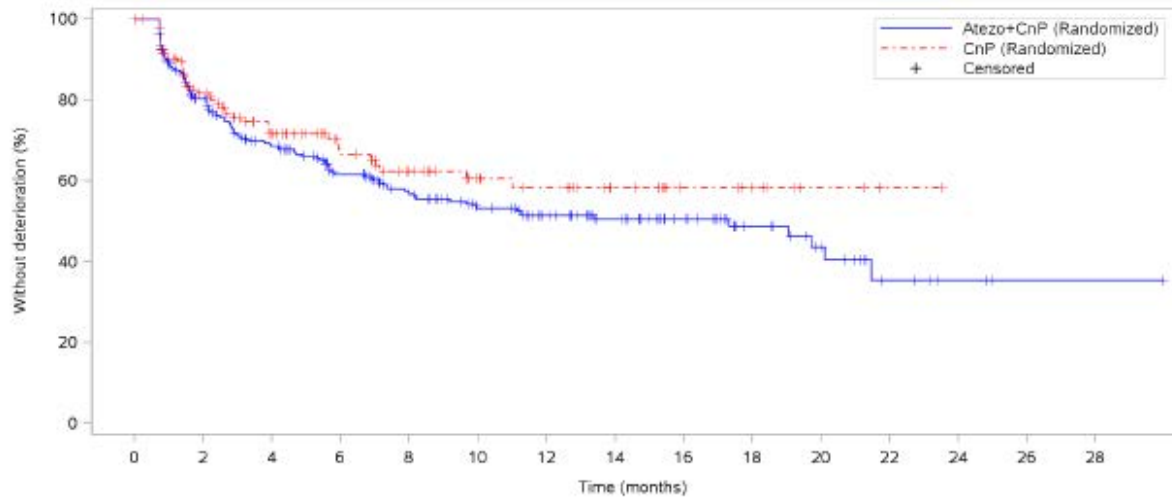
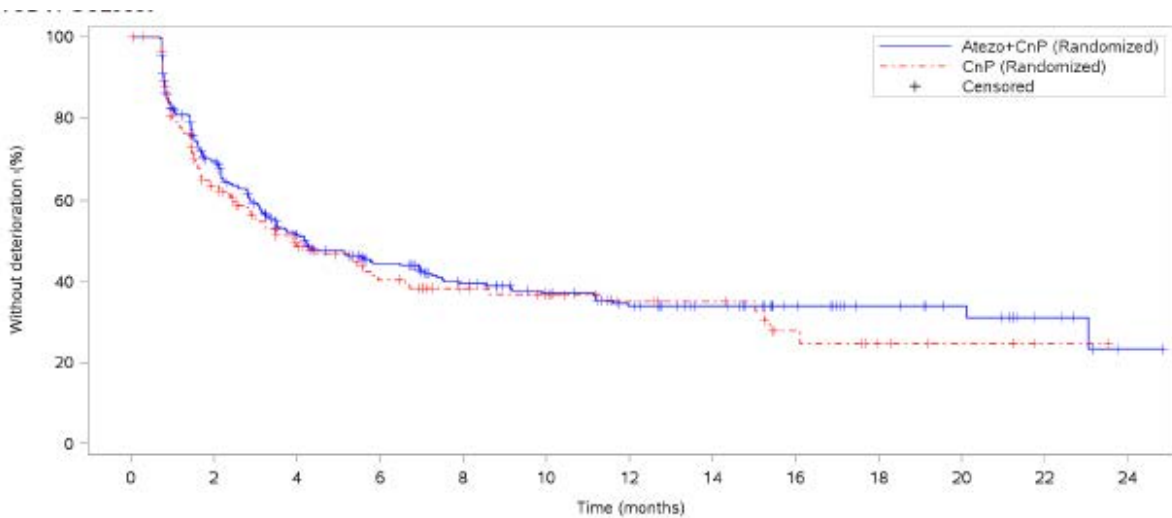


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



Patients at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Atezo+CnP	368	212	167	131	110	92	78	57	38	23	15	6	3	1	1	
CnP	186	97	70	53	39	29	24	17	10	7	3	1				
Patients censored		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Atezo+CnP	0	101	116	136	148	159	170	190	209	223	229	236	239	241	241	
CnP	0	64	80	94	104	113	117	124	131	134	138	140				

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018



Patients at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Atezo+CnP	368	185	124	95	75	62	50	37	25	17	12	6	1	1
CnP	186	82	54	38	28	24	18	16	9	5	3	1		
Patients censored		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Atezo+CnP	0	97	112	125	135	144	151	164	176	184	189	194	198	
CnP	0	53	63	71	79	82	87	89	93	96	98	100		

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

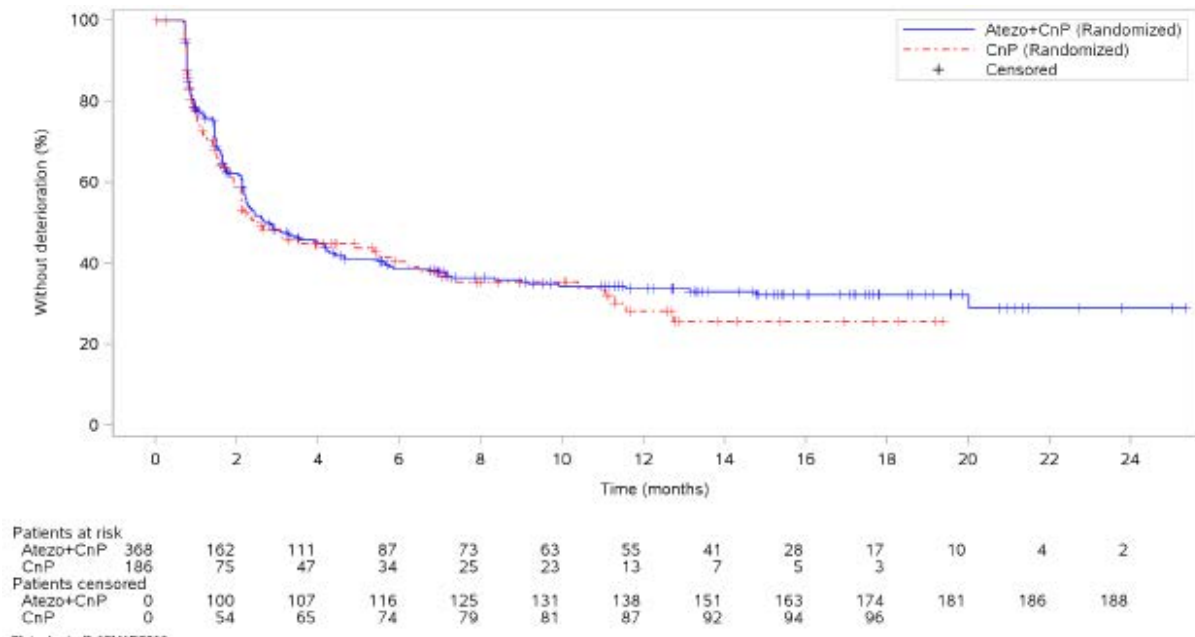


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

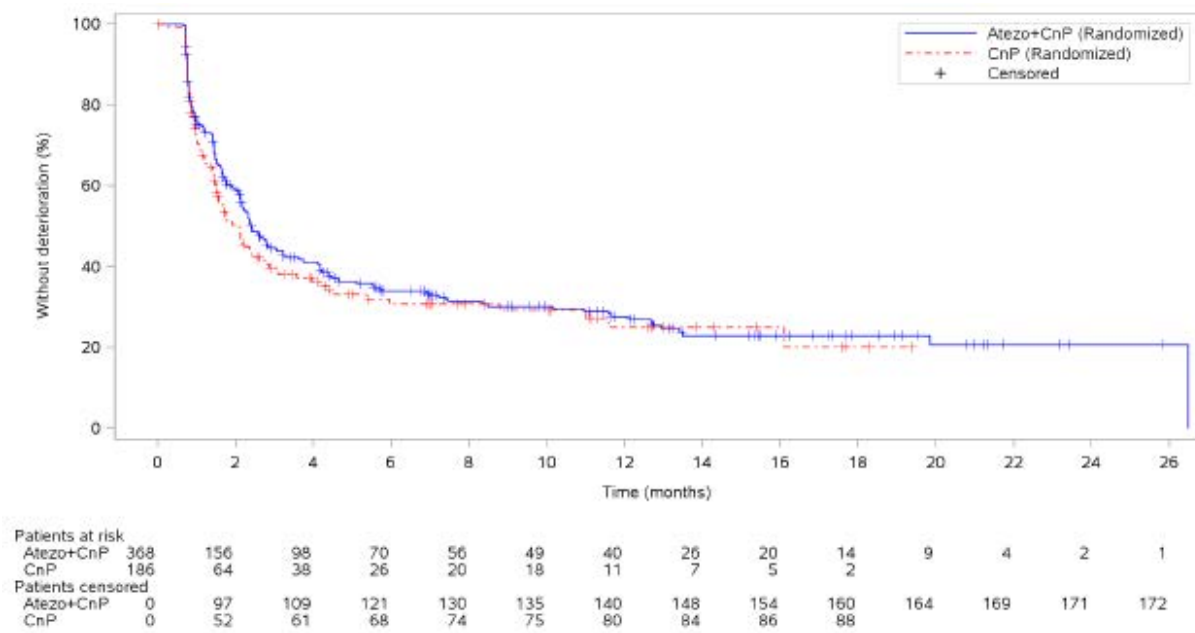


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

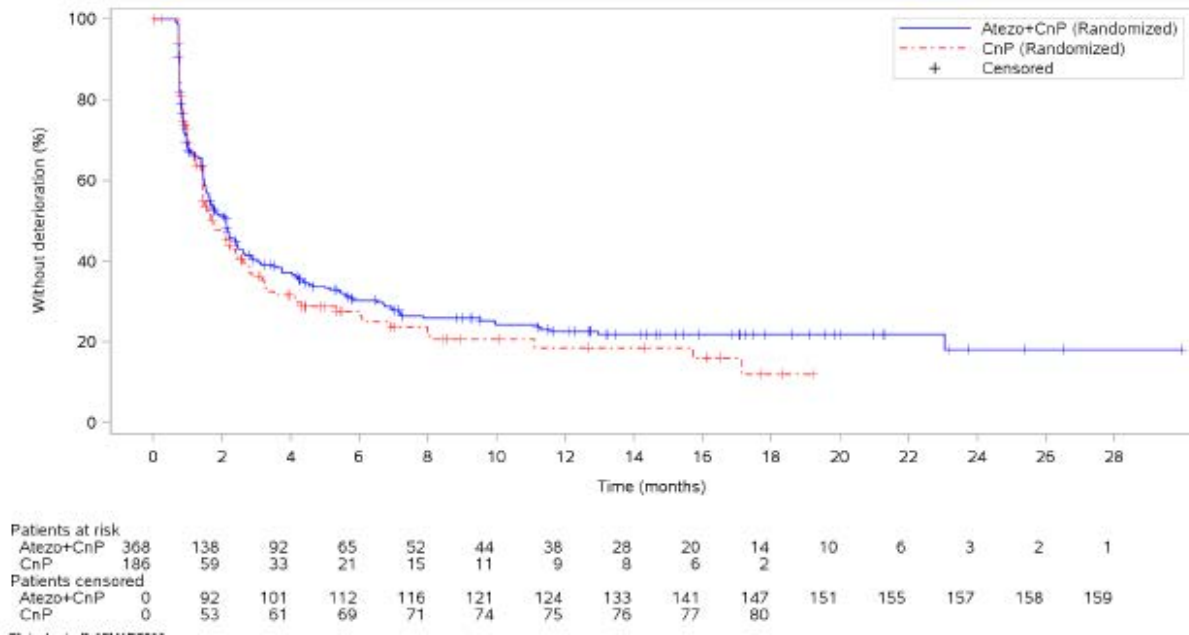


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

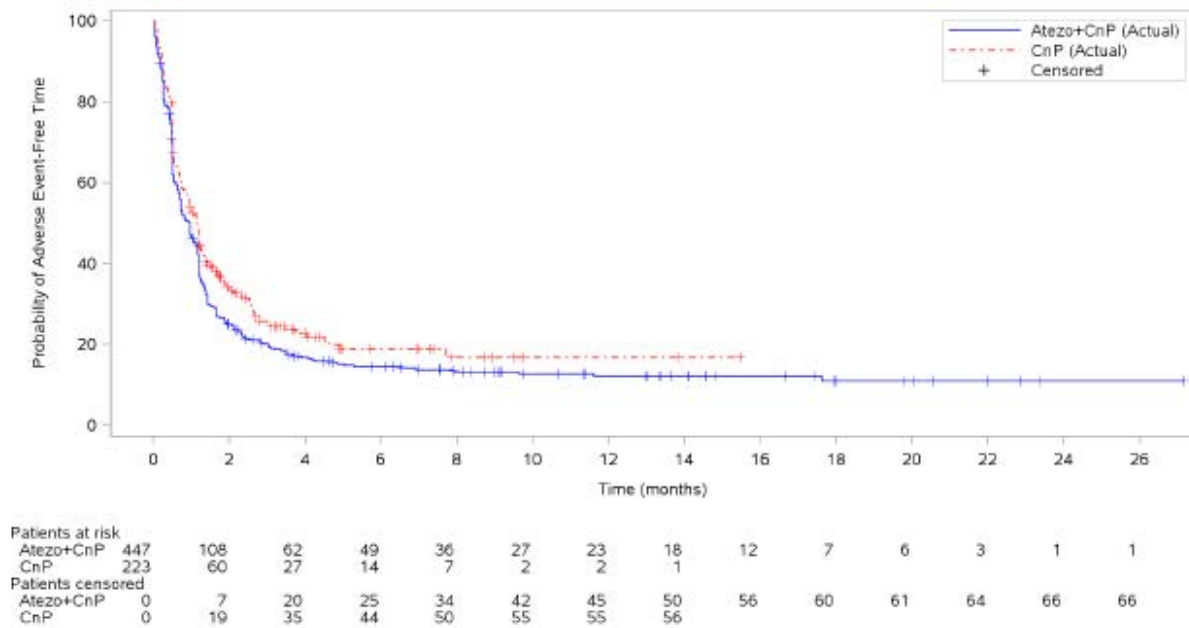


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4), Induktions- und Erhaltungsphase, WT-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

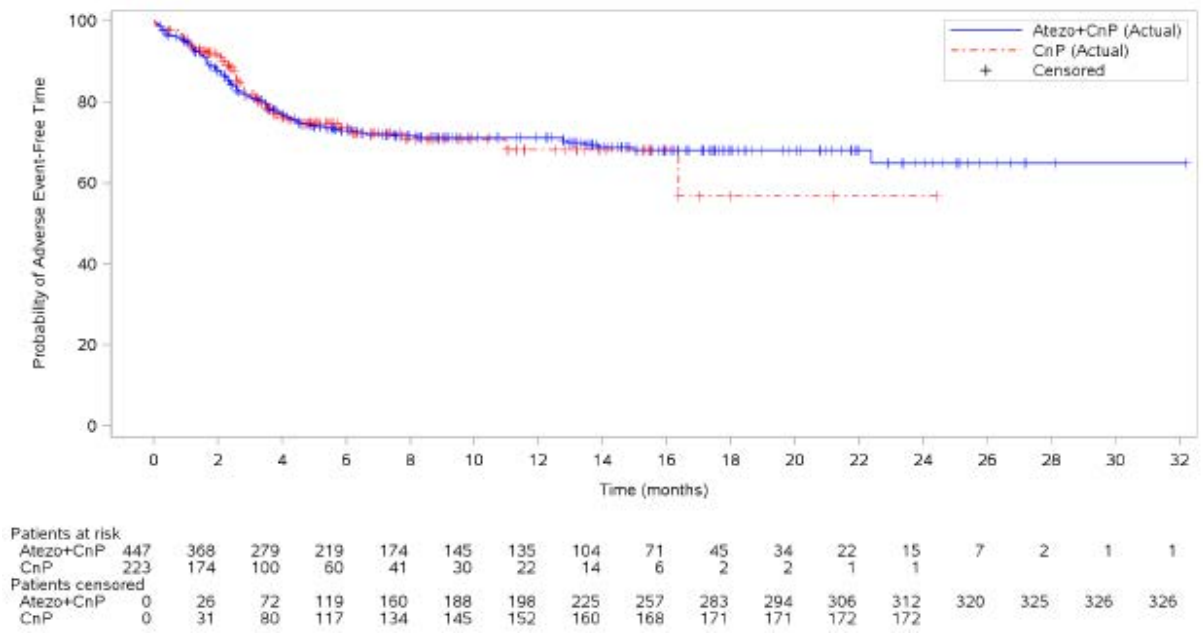


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Induktions- und Erhaltungsphase, WT-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Es liegen ausschließlich für die UEs unabhängig vom Schweregrad, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs verwertbare Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Dabei legt der pU für die UEs unabhängig vom Schweregrad allerdings weder für die NEM-Population noch für die WT-Population Ergebnisse nach SOCs und PTs vor. Eine Darstellung der häufigsten UEs ist deshalb ausschließlich für die schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs möglich.

In den nachfolgenden Tabellen werden für die schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4): Ereignisse, die bei mindestens ≥ 10 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Abbruch wegen UEs: Ereignisse, die bei mindestens > 1 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 447	nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 223
IMpower130		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)^c (Datenschnitt 15.03.2018, Induktions- und Erhaltungsphase)	380 (85,0)	166 (74,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	256 (57,3)	105 (47,1)
Anaemie	145 (32,4)	54 (24,2)
Febrile Neutropenie	11 (2,5)	5 (2,2)
Leukopenie	22 (4,9)	7 (3,1)
Neutropenie	147 (32,9)	62 (27,8)
Thrombozytopenie	43 (9,6)	15 (6,7)
Herzerkrankungen	20 (4,5)	5 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	61 (13,6)	28 (12,6)
Diarrhoe	25 (5,6)	13 (5,8)
Uebelkeit	16 (3,6)	5 (2,2)
Erbrechen	13 (2,9)	5 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	74 (16,6)	24 (10,8)
Asthenie	14 (3,1)	5 (2,2)
Ermuedung	35 (7,8)	14 (6,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	81 (18,1)	22 (9,9)
Lungeninfektion	12 (2,7)	1 (0,4)
Pneumonie	30 (6,7)	10 (4,5)
Untersuchungen	102 (22,8)	34 (15,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	55 (12,3)	19 (8,5)
Thrombozytenzahl vermindert	36 (8,1)	14 (6,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	30 (6,7)	7 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	67 (15,0)	24 (10,8)
Hypokaliaemie	22 (4,9)	6 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	25 (5,6)	4 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (9,8)	13 (5,8)
Synkope	13 (2,9)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (2,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (3,8)	2 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	59 (13,2)	21 (9,4)

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 447	nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 223
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	11 (2,5)	2 (0,9)
Dyspnoe	20 (4,5)	1 (0,4)
Lungenembolie	13 (2,9)	7 (3,1)
Gefaesserkrankungen	16 (3,6)	6 (2,7)
<p>a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b. Ergebnisse für die WT-Population, zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2 c. Erhebung protokollgemäß ohne Erfassung von Ereignissen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23:Häufige Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 447	nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 223
IMpower130		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^c (Datenschnitt 15.03.2018, Induktions- und Erhaltungsphase)	120 (26,8)	50 (22,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (7,2)	10 (4,5)
Anaemie	8 (1,8)	2 (0,9)
Leukopenie	2 (0,4)	0 (0)
Neutropenie	14 (3,1)	5 (2,2)
Thrombozytopenie	16 (3,6)	4 (1,8)
Herzerkrankungen	3 (0,7)	1 (0,4)
Herzstillstand	2 (0,4)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	2 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1,3)	2 (0,9)
Uebelkeit	2 (0,4)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (4,5)	6 (2,7)
Asthenie	4 (0,9)	0 (0)
Ermuedung	7 (1,6)	4 (1,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (0,4)	1 (0,4)
Leistung vermindert	2 (0,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (1,3)	1 (0,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	13 (2,9)	8 (3,6)
Gangraen	0 (0)	2 (0,9)
Pneumonie	6 (1,3)	3 (1,3)
Sepsis	1 (0,2)	2 (0,9)
Septischer Schock	2 (0,4)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	2 (0,9)
Untersuchungen	14 (3,1)	3 (1,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (1,6)	1 (0,4)
Thrombozytenzahl vermindert	7 (1,6)	2 (0,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (0,7)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	4 (0,9)	3 (1,3)
Dehydratation	1 (0,2)	2 (0,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,4)	2 (0,9)

Tabelle 23:Häufige Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 447	nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 223
Erkrankungen des Nervensystems	20 (4,5)	9 (4,0)
periphere Neuropathie	4 (0,9)	2 (0,9)
Neurotoxizität	2 (0,4)	0 (0)
Paraesthesie	2 (0,4)	0 (0)
periphere sensorische Neuropathie	3 (0,7)	4 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (1,6)	1 (0,4)
akute Nierenschädigung	2 (0,4)	1 (0,4)
Nierenversagen	2 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (3,1)	5 (2,2)
Dyspnoe	5 (1,1)	0 (0)
Pneumonitis	3 (0,7)	1 (0,4)
Lungenembolie	4 (0,9)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (0,7)	2 (0,9)
Gefäßerkrankungen	2 (0,4)	2 (0,9)
<p>a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b. Ergebnisse für die WT-Population, zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2 c. Erhebung protokollgemäß ohne Erfassung von Ereignissen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang C – Angaben zu FolgetherapienTabelle 24: Angaben zu gegen Krebs gerichteten Folgetherapien, die nicht per Protokoll vorgesehen waren^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (Studie IMpower130) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffkategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 368	nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 186
IMpower130 (Datenschnitt 15.03.2018)		
Gesamt	143 (38,9)	78 (41,9)
Chemotherapie	127 (34,5)	42 (22,6)
Pemetrexed	76 (20,7)	19 (10,2)
Carboplatin	31 (8,4)	13 (7,0)
Docetaxel	27 (7,3)	11 (5,9)
Pemetrexed Dinatrium	21 (5,7)	8 (4,3)
Gemcitabin	15 (4,1)	2 (1,1)
Gemcitabin Hydrochlorid	8 (2,2)	2 (1,1)
Paclitaxel	7 (1,9)	2 (1,1)
Vinorelbin Tartrat	6 (1,6)	1 (0,5)
Cisplatin	6 (1,6)	0 (0)
Paclitaxel Albumin	3 (0,8)	1 (0,5)
Etoposid	0 (0)	2 (1,1)
Methotrexat	1 (0,3)	1 (0,5)
Vinorelbin	2 (0,5)	0 (0)
Aldioxa	1 (0,3)	0 (0)
Cytarabin	0 (0)	1 (0,5)
Immuntherapie	27 (7,3)	42 (22,6)
Nivolumab	17 (4,6)	38 (20,4)
Pembrolizumab	5 (1,4)	3 (1,6)
Atezolizumab	4 (1,1)	2 (1,1)
AMG 820 ^c	1 (0,3)	0 (0)
Ipilimumab	0 (0)	1 (0,5)
Utomilumab	1 (0,3)	0 (0)
Zielgerichtete Therapie	40 (10,9)	18 (9,7)
Bevacizumab	13 (3,5)	3 (1,6)
Ramucirumab	9 (2,4)	4 (2,2)
Nintedanib	6 (1,6)	5 (2,7)
Erlotinib	7 (1,9)	2 (1,1)
Crizotinib	2 (0,5)	1 (0,5)
Nintedanib Esilat	1 (0,3)	1 (0,5)
Afatinib	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 24: Angaben zu gegen Krebs gerichteten Folgetherapien, die nicht per Protokoll vorgesehen waren^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin (Studie IMpower130) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffkategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 368	nab-Paclitaxel + Carboplatin N ^b = 186
Alectinib Hydrochlorid	1 (0,3)	0 (0)
Cabozantinib	1 (0,3)	0 (0)
Entinostat	0 (0)	1 (0,5)
Erlotinib Hydrochlorid	1 (0,3)	0 (0,0)
Everolimus	0 (0)	1 (0,5)
Seribantumab	1 (0,3)	0 (0)
Trastuzumab Emtansin	1 (0,3)	0 (0)
Unbekannt	0 (0)	1 (0,5)
Prüfintervention	0 (0)	1 (0,5)

a. Zusätzlich hatten zum Datenschnitt vom 04.09.2018 gemäß den Protokollversionen 1–4 insgesamt 69 (37 %) Patientinnen und Patienten der N_{EoM}-Population aus dem Vergleichsarm nach Progression auf eine Monotherapie mit Atezolizumab gewechselt.

b. Ergebnisse für die N_{EoM}-Population, zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2

c. Bezeichnung für eine Substanz in Entwicklungsphase

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang D – Ergänzende Darstellung zum Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin		nab-Paclitaxel + Carboplatin		Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMpower130					
Morbidität (Datenschnitt 15.03.2018)					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	368 ^b	3,2 [2,6; 4,4] 172 (46,7)	186 ^b	2,6 [2,1; 5,4] 80 (43,0)	0,95 [0,72;1,24]; 0,683
<p>a. HR, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht</p> <p>b. Ergebnisse für die NEM-Population, zur Definition siehe Abschnitt 2.3.1.2</p> <p>c. Zeit bis zur 1. Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

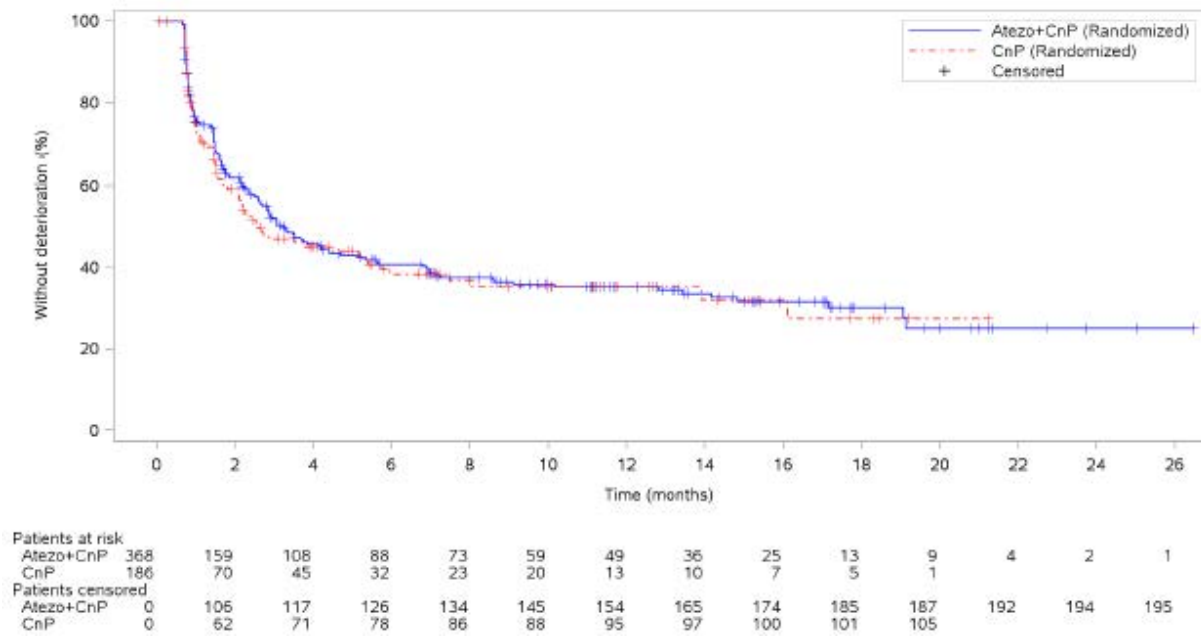


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), NEM-Population, Datenschnitt: 15.03.2018

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 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 „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Für die Bewertung war 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.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?