



IQWiG-Berichte – Nr. 1226

**Atezolizumab
(NSCLC; Erstlinie) –**

Addendum zum Auftrag A21-69

Addendum

Auftrag: A21-133
Version: 1.0
Stand: 28.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Addendum zum Auftrag A21-69

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-133

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Daniela Preukschat
- Christoph Schürmann
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Atezolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02409342, NCT02142738, NCT02220894

Keywords

Atezolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02409342, NCT02142738, NCT02220894

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	5

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.10.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-69 (Atezolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] einen indirekten Vergleich zur Bewertung von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vorgelegt, der für die Nutzenbewertung herangezogen wurde. Die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs erfüllen jedoch nicht die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs und wurden folglich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nach der mündlichen Anhörung [3] hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der im Dossier [2] durch den pU vorgelegten Daten beauftragt:

- Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50 %): Auswertung des adjustierten indirekten Vergleiches für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat im Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Studie IMpower110 auf der Atezolizumab-Kante und den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 auf der Pembrolizumab-Kante vorgelegt (eine ausführliche Beschreibung der Studien findet sich in der Dossierbewertung A21-69 [1]).

Vom pU vorgelegte Daten für die Studie KEYNOTE 042 unvollständig

Wie in der Dossierbewertung A21-69 beschrieben, sind im Dossier des pU nur für den Endpunkt Gesamtmortalität Ergebnisse für die gesamte relevante Teilpopulation (N = 599) der Studie KEYNOTE 042 verfügbar. Aus den Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 + 2019-04-01-D-448 [4,5] sind jedoch für die Studie KEYNOTE 042 weitere Analysen zu Nebenwirkungen verfügbar, die im Dossier des pU nicht vorlagen. Diese Analysen sind eingeschränkt auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die entsprechend einer vom pU durchgeführten retrospektiven Befragung von Prüferärztinnen und Prüferärzten, gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K), Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellt. Diese Analysen liegen getrennt für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer (N = 120) und nicht plattenepithelialer Histologie (N = 176) vor und umfassen somit knapp 50 % der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 042. Der pU hat mit seiner Stellungnahme [6] Analysen für die Studie KEYNOTE 042 nachgereicht, jedoch nur Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie aus dem Verfahren 2019-04-01-D-447 [4].

Ergebnisse zu den Nebenwirkungen haben ein hohes Verzerrungspotenzial

Die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs aus dem adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 erfüllen nicht die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs ist dies durch ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen nach Abbruch der Behandlung begründet. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung in den Studien vor dem Hintergrund der subjektiven Erhebung des Endpunkts.

Im Folgenden werden auftragsgemäß die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen. Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen sind in Anhang B der Dossierbewertung A21-69 [1] zu finden.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atezolizumab bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs					
Atezolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
IMpower110 (Datenschnitt 10.09.2018)	134	k. A. 39 (29,1)	114	k. A. 31 (27,2)	0,87 [0,54; 1,41]; 0,579 ^a
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	k. A. 68 (44,2)	150	k. A. 66 (44,0)	1,00 [0,71; 1,41]; 0,994 ^b
KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)		k. A.		k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Atezolizumab vs. Pembrolizumab					0,87 [0,48; 1,57]; 0,645 ^d
schwere UEs ^c					
Atezolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
IMpower110 (Datenschnitt 10.09.2018)	134	k. A. 43 (32,1)	114	k. A. 62 (54,4)	0,37 [0,25; 0,56]; < 0,001 ^a
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	k. A. 82 (53,2)	150	k. A. 109 (72,7)	0,49 [0,36; 0,66]; < 0,001 ^b
KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)		k. A.		k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Atezolizumab vs. Pembrolizumab					0,76 [0,46; 1,25]; 0,282 ^d
Abbruch wegen UEs					
Atezolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
IMpower110 (Datenschnitt 10.09.2018)	134	k. A. 5 (3,7)	114	k. A. 25 (21,9)	0,12 [0,05; 0,32]; < 0,001 ^a
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	k. A. 14 (9,1)	150	k. A. 21 (14)	0,60 [0,31; 1,19]; 0,144 ^b
KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)		k. A.		k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Atezolizumab vs. Pembrolizumab					0,20 [0,06; 0,63]; 0,007 ^d

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Atezolizumab vs. Pembrolizumab, Patientinnen und Patienten mit hochexprimierendem PD-L1 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atezolizumab bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
a. HR und 95 %-KI: unstratifizierte Analyse, p-Wert aus Log-Rank-Test b. HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie, p-Wert aus Wald-Test c. indirekter Vergleich nach Bucher [7] d. eigene Berechnung aus Effektschätzung e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis					

2.1 Zusammenfassung

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich ein Vorteil von Atezolizumab für den Endpunkt Abbruch wegen UEs.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-69_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf.
2. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/694/#dossier>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Atezolizumab (D-671) – Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 14.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-694/ff5230a5622fe25ad46f554483ea597a/2021-10-11_Wortprotokoll_Atezolizumab_D-671.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) [online]. 2019 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) [online]. 2019 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/>.
6. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1193: Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/694/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.