

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Atezolizumab  
Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges  
Lungenkarzinom, Erstlinie**

Berlin, den 23. Januar 2025

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet:  
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1906,  
NSCLC, Erstlinie

Auftrag: A24-97, Version 1.0, Stand: 19.12.2024:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8026/2024-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atezolizumab\\_D-1112.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8026/2024-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-1112.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1112:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1137/>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Einleitung .....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>5</b>
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .....	5
Verfügbare Daten .....	5
Fragestellung 1 .....	5
Fragestellung 2 .....	5
Primärer Endpunkt: OS.....	7
Medianes Überleben in Monaten.....	7
2-Jahres Überleben.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
Fazit .....	8
Literaturverzeichnis .....	8

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

PD-L1 (programmed death-ligand 1) kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und zur Inhibierung der antitumoralen Immunantwort im Mikromilieu des Tumors beitragen. Bindet PD-L1 an die Rezeptoren PD-1 und B7.1 auf T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen, wird die zytotoxische T-Zell-Aktivität, die T-Zell-Proliferation und die Zytokin-Produktion unterdrückt.

Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1(IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben, wobei die antitumorale Immunantwort reaktiviert wird, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird. Atezolizumab hat keinen Einfluss auf die PD-L2/PD-1-Interaktion, sodass die PD-L2/PD-1-vermittelten inhibitorischen Signale fortbestehen (1).

Atezolizumab ist, unter anderem, zugelassen als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. Das vorliegende Verfahren der frühen Nutzenbewertung soll den Zusatznutzen in dieser Indikation prüfen.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab

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

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

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

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

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

Die AkdÄ stimmt der ZVT zu. Allerdings handelt es sich bei der hier untersuchten Patientengruppe um eine besonders fragile und vulnerable Population, so dass aus klinischer Sicht Abweichungen von den zugelassenen Therapieschemata, im Sinne einer individuellen Therapie, akzeptiert werden müssen. Weiterhin ist eine genaue Abgrenzung dieser Patienten schwierig.

### Verfügbare Daten

#### **Fragestellung 1**

Für Fragestellung 1 wurden keine geeigneten Daten eingereicht, somit ist ein Zusatznutzen für Atezolizumab hierfür nicht belegt.

#### **Fragestellung 2**

Für Fragestellung 2 wurden Daten der IPSOS-Studie eingereicht (2). Es handelt sich um eine zulassungsrelevante, multizentrische, multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte klinische Studie der Phase III zum Vergleich von Atezolizumab mit Vinblastin oder Gemcitabin bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC Stadium IIIB bis IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation. Es wurden insgesamt 453 Patientinnen und Patienten

eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf Atezolizumab (N = 302) oder einer der beiden Monochemotherapien Vinorelbin bzw. Gemcitabin (N = 151) randomisiert.

Das offene Studiendesign ist mit einem hohen Verzerrungspotenzial vergesellschaftet.

Der primäre Endpunkt der Studie IPSOS war das Gesamtüberleben (overall survival, OS).

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur eine Teilpopulation der Studie relevant, nämlich diejenigen Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Therapie nicht in Frage kamen. Dies wurde wie folgt operationalisiert:

Patientinnen und Patienten

- 80 Jahre oder
- ECOG-PS 3 oder
- ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder
- $\geq 70$  Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten

Somit ergab sich eine Teilpopulation von insgesamt 344 Patientinnen und Patienten, wovon 229 Atezolizumab und 115 Vinorelbin oder Gemcitabin erhielten. Allerdings wurden in diese Population auch Patientinnen und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status eingeschlossen. Diese hätten jedoch ausgeschlossen werden müssen.

Laut der Originalpublikation der Studie (2) wurde die Chemotherapie im Vergleichsarm in der lokal zugelassenen Dosis verabreicht. Allerdings fehlen genaue Angaben, was problematisch ist.

Für Vinorelbin wurden Zyklen von 21 bzw. 28 Tagen verabreicht, die jeweils eine behandlungsfreie Woche am jeweiligen Zyklusende beinhalteten, und nicht dem in der deutschen Fachinformation empfohlenen wöchentlichen Dosierungsschema entsprechen (3). Auch ist unklar, inwieweit bei dem zyklischen Behandlungsschema die laut Fachinformation für die orale Gabe bestehende Vorgabe einer Dosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) für die ersten drei Anwendungen und 80 mg/m<sup>2</sup> KOF für die nachfolgenden Anwendungen vorgesehen waren.

Für Gemcitabin ist laut Fachinformation für die Monotherapie ein 28-tägiger Behandlungszyklus (Dosierung an Tag 1, 8 und 15) mit 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF zugelassen (4). Allerdings wurden in der IPSOS-Studie auch 1250 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, die in Deutschland nur für die Kombinationstherapie zugelassen sind. Ferner wurden für Gemcitabin auch 21-tägige Zyklen verabreicht. Wie viele Patientinnen und Patienten von diesen Abweichungen betroffen waren, ist unklar.

Aufgrund dieser Abweichung sieht das IQWiG eine nicht zulassungskonforme Therapie im Vergleichsarm und bezeichnet somit aus formalen Gründen die Daten als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab.

Die Kritik des IQWiG an der nicht zulassungskonformen Umsetzung der ZVT ist grundsätzlich berechtigt. Allerdings waren die Abweichungen nicht so groß, dass die vorliegenden Daten dadurch vollständig wertlos würden: Eine Dosisanpassung von z. B. oralem Vinorelbin in Form einer Pause zum Wiederbeginn ist nach Zulassung vorgesehen, sodass gänzlich

andere Dosierungen als die praktisch bei vielen Patientinnen und Patienten von vornherein geplante Pause auch bei genauer Beachtung der Fachinformation nicht zu erwarten waren.

Außerdem ist die zyklische Gabe von Vinorelbin in 21-Tage-Zyklen seit der ELVIS-Studie (5) weit verbreitet.

Bei Gemcitabin liegt die Wochendosis von einer 1000 mg Gabe an drei von vier Wochen und 1250 mg an zwei von drei Wochen sehr nah beieinander. Individuelle Dosisanpassungen werden in der Praxis ohnehin vorgenommen. Insgesamt kann somit nicht vermutet werden, dass die von den Zulassungen abweichenden Dosierungen angesichts der stark schwankenden individuellen Verträglichkeit zu einer erheblichen systematischen Untertherapie oder Übertherapie geführt hätten. Es ist für keine der Chemotherapien eine enge Dosis-Wirkungs-Beziehung dokumentiert und damit keine Beeinflussung der Endpunkte zu erwarten. Daher ist die Studie zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Diese Unklarheiten in der Therapie im Vergleichsarm erhöhen tatsächlich das Verzerrungspotenzial. Jedoch ist es aus klinischer Sicht dennoch möglich und nötig diese Daten zu betrachten, insbesondere den primären Endpunkt, welcher auch ausschlaggebend für diese frühe Nutzenbewertung ist.

### **Primärer Endpunkt: OS**

#### **Medianes Überleben in Monaten**

Atezolizumab 10,2 vs. Chemotherapie 8,0 (Hazard Ratio [HR] 0,76; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,59–0,96;  $p = 0,053$ )

#### **2-Jahres Überleben**

Atezolizumab 22,3 % (51/229) vs. Chemotherapie 9,6 % (11/115) (HR 0,45; 95 % CI 0,41–0,49;  $p < 0,0001$ )

Für die Mortalität haben wir somit einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Atezolizumab, auch wenn der Unterschied im medianen OS gering ist. Offensichtlich profitieren einige Patienten von Atezolizumab, wie die Verdopplung des 2-Jahres Überlebens demonstriert.

Für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ergaben sich für Atezolizumab insgesamt keine wegweisenden Vorteile gegenüber der ZVT.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Für **Fragestellung 1** wurden keine geeigneten Daten eingereicht, somit ist ein Zusatznutzen für Atezolizumab hierfür nicht belegt.

Für **Fragestellung 2** hat das IQWiG aus formalen Gründen einen Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt angesehen, da es die angewendeten Therapieschemata für Vinorelbin und Gemcitabin in der IPSOS-Studie als nicht von der Zulassung gedeckt sah.

Für das inhomogene und vulnerable Kollektiv der IPSOS-Studie ist jedoch eine patientenindividuelle Therapie angezeigt, was eine niedrigere Dosisintensität erfordern kann. In der

IPSOS-Studie wurden 16 verschiedene Dosierungsschemata vorgegeben, acht von diesen bewirken eine niedrigere Dosisintensität als in der Zulassung angegeben. Die Option, in der Studie patientenindividuell auch diese definierten aber nicht formal zugelassenen Dosierungen anzuwenden, ist aus klinischer Sicht gerechtfertigt.

Aus Sicht der AkdÄ ist die Position des IQWiG zwar verständlich, aber diese wird der klinischen Realität nicht gerecht. Aus diesem Grund ist es besonders unglücklich, dass keine Betrachtung der klinischen Daten durch das IQWiG stattgefunden hat. Die Verlängerung des OS ist signifikant und deutet auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab in dieser Fragestellung hin. Aus Sicht der AkdÄ kann hier eine Ausnahmesituation attestiert und daher ein Zusatznutzen zuerkannt werden. Aufgrund des Vorhandenseins nur einer Studie, mit erheblichen methodischen Schwächen, besteht die Wahrscheinlichkeit des Ausmaßes allenfalls in einem Anhaltspunkt.

Aufgrund des statistisch signifikanten, wenn auch geringen, Vorteils im OS, ist aus Sicht der AkdÄ für Fragestellung 2 ein geringer Zusatznutzen für Atezolizumab im Vergleich zur ZVT gerechtfertigt.

Interessanterweise, wie auch in der Originalpublikation diskutiert (2), war in der IPSOS-Studie die Höhe der PD-L1-Expression nicht mit dem OS assoziiert. Dies steht in Kontrast zu früheren Studien mit Atezolizumab im Vergleich zu Chemotherapie in der Zweitlinie (6) und in der Erstlinie (7).

### **Fazit**

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist und mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % auf Tumorzellen (Fragestellung 1) ist, aus Sicht der AkdÄ, ein **Zusatznutzen** für Atezolizumab im Vergleich zur ZVT **nicht belegt**.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist und mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % auf Tumorzellen (Fragestellung 2) besteht, aus Sicht der AkdÄ, ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Atezolizumab im Vergleich zur ZVT.

### **Literaturverzeichnis**

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation „Tecentriq® 840 mg/1200 mg“. Stand: August; 2024.
2. Lee SM, Schulz C, Prabhaskar K, Kowalski D, Szczesna A, Han B et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet* (London, England) 2023; 402(10400):451–63. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00774-2.
3. onkavis GmbH. Fachinformation „Vinorelbine onkavis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: Juni; 2023.
4. Accord Healthcare B.V. Fachinformation „Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: Dezember; 2022.



5. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist* 2001; 6 Suppl 1:4–7. doi: 10.1634/theoncologist.6-suppl\_1-4.
6. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10066):255–65. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
7. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383(14):1328–39. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.