



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Januar 2025

**Stellungnahme zu einem Verfahren der  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Atezolizumab**

**(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, fortgeschritten,  
Erstlinie, nicht Chemotherapie geeignet)**

veröffentlicht am 2. Januar 2025

Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1112

**IQWiG Bericht Nr. 1905**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab (Tecentriq®)
  - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  - 4.2. Studien
  - 4.3. Endpunkte
    - 4.3.1. Überlebenszeit
    - 4.3.2. Morbidität
      - 4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben, Remissionsrate
      - 4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
      - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
    - 4.3.3. Nebenwirkungen
  - 4.4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Atezolizumab ist jetzt zugelassen als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.), die nicht eine Platin-basierte Therapie geeignet sind. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
PD-L1 $\geq$ 50%	Cemiplimab oder Pembrolizumab	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
PD-L1<50%	Gemcitabin oder Vinorelbin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC in reduziertem Allgemeinzustand, die nicht für eine multimodale Therapie und nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind, ist eine Monochemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Ein indirekter Vergleich gegenüber Cemiplimab oder Pembrolizumab ist formal aufgrund der Zulassung möglich, aber aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien nur sehr eingeschränkt verwertbar.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist IPSOS, eine randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab versus Chemotherapie (Gemcitabin oder Vinorelbin).
- Die Therapie mit Atezolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zu einer Verdopplung der Überlebensrate nach 2 Jahren.
- Die Rate Therapie-assoziiertes, schwerer unerwünschter Ereignisse lag in den publizierten Daten der Gesamtpopulation mit wurde im Atezolizumab-Arm mit 16% niedriger als im Chemotherapie-Arm mit 33%. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Atezolizumab bei 14,9%, im Kontrollarm bei 15,0%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Chemotherapie + Atezolizumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Atezolizumab wird in dieser Indikation nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

Atezolizumab ist eine weitere, wirksame Substanz in der Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC, die nicht für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind.

## 2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wird heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [1-3].

### 3. Stand des Wissens

Früherer Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem NSCLC, die nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind, war eine Monochemotherapie, z. B. mit Gemcitabin [4, 5], Vinorelbin, Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom [6] oder Docetaxel [7]. Die supportive Behandlung erfolgt Symptom-orientiert.

Eine weitere Option bei Pat. mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  auf den Tumorzellen ist der Einsatz von Cemiplimab oder von Pembrolizumab als Monotherapie.

Daten zum Einsatz von Atezolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Platin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Monotherapie mit Atezolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC, die nicht für Platin-basierte Therapie geeignet sind**

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (HR <sup>5</sup> )	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>5</sup> )	ÜL <sup>4</sup> (HR <sup>5</sup> )
IPSOS [8]	NSCLC, Stadien IIIB – IV, alle	Gemcitabin oder Vinorelbin	Atezolizumab	451			9,2 vs 10,3 <sup>6</sup> 0,78 <sup>7</sup> p = 0,028
IPSOS [8], Dossier	NSCLC, Stadien IIIB – IV, Zulassung <sup>5</sup>	Gemcitabin oder Vinorelbin	Atezolizumab	344	10,8 vs 18,9 <sup>6</sup> p = 0,0896	4,2 vs 4,2 0,86 n. s. <sup>8</sup>	8,0 vs 10,2 0,76 p = 0,0253

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Ansprechrate, in %; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit; <sup>5</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>6</sup> nicht für multimodale und nicht für Platin-basierte Therapie geeignet; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;

## 4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab

### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend dem aktuellen Therapiestandard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Empfohlen wird auch der Einsatz von Pemetrexed bei Pat. mit nicht-plattenepitheliale Plattenepithelkarzinom. Diese Indikation ist formal von der Zulassung nicht abgedeckt.

### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IPSOS, eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Atezolizumab-Arms. Im Verlauf des Zulassungsverfahrens kam es zu einer genaueren Definition von Pat., die für eine Platin-basierte Therapie nicht geeignet sind. Diese umfasst jetzt:

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

Dadurch reduzierte sich die Zahl der Pat. für die Nutzenbewertung gegenüber der Primärpublikation [8].

Die Verteilung der Chemotherapie im Kontrollarm ist folgendermaßen:

Gemcitabin	45,2%
Vinorelbin	53,0%

Atezolizumab wurde bis zum Progress oder bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen gegeben. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8].

### **4. 3. Endpunkte**

#### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von IPSOS. Hier zeigte sich in der zulassungsrelevanten Subpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab mit einer HR von 0,76 und einem p-Wert von 0,0253. Nach 2 Jahren lag die Überlebensrate im Atezolizumab-Arm bei 22,3%, im Kontrollarm bei 9,6%.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Remissionsrate / Progressionsfreies Überleben (PFÜ)**

Die Remissionsrate lag im Atezolizumab- höher als im Chemotherapie-Arm. Das mediane progressionsfreie Überleben war nicht unterschiedlich.

##### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Hierbei zeigte sich bei der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie. In den weiteren Funktionsskalen und beim globalen Gesundheitsstatus ergaben sich keine Unterschiede.

##### **4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad  $\geq 3$  lag nach den Angaben im Dossier bei 59,2% im Atezolizumab-Arm versus 61,9% im Kontrollarm.

Diese Daten weichen von den publizierten Daten der Gesamtpopulation ab [8]. Dort wird die Rate Therapie-assoziiertes, schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad  $\geq 3$  mit 16% im Atezolizumab-Arm versus 33% im Chemotherapie-Arm angegeben. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Atezolizumab bei 14,9%, im Kontrollarm bei 15,0%.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der IQWiG Bericht fokussiert auf Abweichungen in der Dosierung von Gemcitabin und Vinorelbin im Kontrollarm gegenüber der Zulassungsinformation der betreffenden Arzneimittel. In der deutschen Versorgungsrealität werden sowohl Vinorelbin als auch Gemcitabin in der klinisch einfacheren, für Pat. besser und mit höherer Compliance umsetzbaren Gabe an Tag 1+ Tag 8 appliziert, neuer Zyklus ab Tag 22.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

#### 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9].

ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab NSCLC, Erstlinie Monotherapie 4

#### 6. Kombinationstherapie

Atezolizumab wird als Monotherapie eingesetzt.

#### 7. Diskussion

Die Monotherapie mit Atezolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine multimodale oder für eine Platin-basierte Chemotherapie nicht geeignet waren, führte in der Subpopulation mit einer PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  gegenüber Gemcitabin oder Vinorelbin zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA gewählte Vergleichstherapie ist nachvollziehbar. In der Versorgung werden auch Docetaxel und Pemetrexed eingesetzt. Docetaxel führte in einer randomisierten Studie gegenüber Vinorelbin zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [7]. Eine Alternative bei Pat. mit nicht-plattenepitheliales NSCLC ist die Monotherapie mit Pemetrexed.

Die relevanten Daten zur Wirksamkeit von Cemiplimab und von Pembrolizumab in der Monotherapie von Pat. mit hoher Expression von PD-L1 wurden in randomisierten Studien gewonnen. Hier waren allerdings nur Pat. in gutem Allgemeinzustand ECOG 0/1 eingeschlossen.

Die Verwendung von Gemcitabin oder Vinorelbin im Kontrollarm entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die medianen Überlebenszeiten entsprechen den Erfahrungen der Zulassungsstudie für diese Arzneimittel. Der Median der Gesamtüberlebenszeit von 8,0 Monaten liegt etwas oberhalb publizierter Daten aus randomisierten Studien zu Gemcitabin mit einer medianen Überlebenszeit von 5,7 bzw. 6,6 Monaten [4-6]. Ein negativer Effekt durch die im IQWiG-Bericht thematisierten, initialen Dosismodifikationen ist nicht erkennbar. Diesbezügliche Daten zur Substanziierung der Kritik fehlen in dem Bericht. Die hier eingesetzten Dosierungen entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

##### Nebenwirkungen

Bei der Analyse der Nebenwirkungen fand sich das für Immuncheckpoint-Inhibitoren inzwischen bekannte Profil. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen stimmt mit den Erfahrungen aus der adjuvanten Immuntherapie bei anderen Tumorentitäten gut überein, und ist mit 19,2% fast identisch mit den Daten aus der Studie KEYNOTE-091 mit 20%.

Aufgrund der hier vorgelegten Daten zur Monotherapie Atezolizumab aus der Studie IMpower010 ist Atezolizumab eine weitere, wirksame Substanz in der Therapie mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC. Unklar ist die Wirksamkeit nach Vortherapie mit einem CPI, z. B. in der neoadjuvanten oder der adjuvanten Situation.

## 8. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2025. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
4. ten Bokkel Huinink WW, Bergman B, Chemaissani A et al.: Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 26:85-94, 1999. DOI: [10.1016/S0169-5002\(99\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(99)00067-7)
5. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al.: Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 83:447-453, 2000. DOI: [10.1054/bjoc.2000.1307](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1307)
6. Quoix E: Therapeutic options in older patients with metastatic non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol 4:247-254, 2012. DOI: [10.1177/1758834012455838](https://doi.org/10.1177/1758834012455838)
7. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K et al.: Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 24:3657-3663, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2006.06.1044](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.1044)
8. Lee SM, Schulz C, Prabhash K et al.: First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. Lancet 402:451-463, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00774-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00774-2)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Benoit Krämer (Lungenzentrum, Helios-Klinik Krefeld), Prof. Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.*