



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. September 2021

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Atezolizumab  
(neues Anwendungsgebiet, NSCLC, hohe PD-L1 Expression)**

veröffentlicht am 1. September 2021

Vorgangsnummer 2021-06-01-D-671

**IQWiG Bericht Nr. 1193**

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. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

---

**Geschäftsführender Vorsitzender**  
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

**Vorsitzender**  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

**Mitglied im Vorstand**  
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

**Mitglied im Vorstand**  
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397  
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754  
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF  
info@dgho.de • www.dgho.de

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab ist ein weiteres Verfahren zur Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Atezolizumab ist als Monotherapie zugelassen zur Therapie von Patient\*innen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer hohen PD-L1-Expression, definiert als Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50\%$  (Tumorzellanteil) oder  $\geq 10\%$  tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC, Tumorflächenanteil). Die PD-L1 Expression wurde mittels des Ventana PD-L1 (SP142) Assays bestimmt. Ausgeschlossen sind Patient\*innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 TPS $\geq 50\%$	Pembrolizumab Monotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
PD-L1 TPS $\geq 1\%$ und $< 50\%$	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + nabPaclitaxel <u>oder</u> Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nicht-plattenepitheliale Histologie) <u>oder</u> Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel / nab-Paclitaxel (plattenepitheliale Histologie) <u>oder</u> Gemcitabin oder Vinorelbin bei ECOG 2	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Eine besondere Herausforderung dieses Verfahrens liegt in den unterschiedlichen Methoden zur Definition einer hohen PD-L1-Expression in den verschiedenen Zulassungsstudien für Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das betrifft sowohl die eingesetzten Testverfahren als auch die Zielzellen (Tumorzellen, Immunzellen). Die Assays führen zu unterschiedlichen Ergebnissen.
- Bei Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der Tumorzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie bestehen zwei Therapieoptionen:
  - Immuntherapie: Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)
  - Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie.
- Bei Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Immunzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie besteht die Therapieoption:
  - Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder

Nur bei Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, die insgesamt selten vorliegt, kommt noch eine alleinige platinhaltige Kombination in Betracht.

- Entsprechend sehen wir die ZVT folgendermaßen:
  - PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (TC): Immuncheckpoint-Inhibitor - Monotherapie (Pembrolizumab, Cemiplimab) oder Immunchemotherapie (Immuncheckpoint-Inhibitor(en) + platinhaltige Chemotherapie)
  - PD-L1  $\geq 10\%$  (IC): Immunchemotherapie (Immuncheckpoint-Inhibitor(en) + platinhaltige Chemotherapie)
  - Die weitere Subgruppenbildung des G-BA in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist nicht korrekt. Patient\*innen mit einer hohen Expression von PD-L1 auf Immunzellen (IC3) überlappen nur teilweise mit den Patient\*innen mit einer hohen Expression von PD-L1 auf Tumorzellen (TC3). Die Definition der PD-L1-Expression TPS  $\geq 1\%$  und  $< 50\%$  ist kein angemessenes Surrogat für das in der Zulassungsstudie verwendete Einschlusskriterium einer PD-L1-Expression  $\geq 10\%$  auf Immunzellen. Ebenfalls wurden in den Zulassungsstudien für Pembrolizumab und für Atezolizumab unterschiedliche Assays für die PD-L1 Expressionsmessung verwendet, die nicht analog gesetzt werden können.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist IMpower110, eine internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie. Der ursprünglich in der Studie getestete Biomarker des „Tumor Mutational Burden“ hatte sich nicht als prädiktiv erwiesen.
- Atezolizumab führte gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Atezolizumab führte auch zur Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen und zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab gegenüber platinhaltiger Chemotherapie den Grad 5 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- In den aktuellen Leitlinien und in der Versorgung beschränkt sich die Empfehlung zur gezielten Therapie bei Nachweis prädiktiver genetischer Aberrationen nicht nur auf *EGFR*-Aberrationen und *ALK*-Translokationen.

Die Atezolizumab-Monotherapie ist eine weitere Option in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit hoher PD-L1 Expression. Im Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren erscheint die Wirksamkeit von Atezolizumab vergleichbar, die Nebenwirkungsrate möglicherweise günstiger. metastasierten NSCLC mit hoher PD-L1 Expression. Im Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren erscheint die Wirksamkeit von Atezolizumab vergleichbar, die Nebenwirkungsrate möglicherweise günstiger. Für die Gruppe der Patient\*innen mit weniger als 50% PD-L1-exprimierender Tumorzellen aber mehr als 10% tumorinfiltrierender Immunzellen ist die Therapie mit Atezolizumab die einzige verfügbare Option einer Monoimmuntherapie.

## 2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich werden derzeit ungefähr 36.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 21.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Damit ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes mit einem Anteil von rund 14% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 9%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. Mit etwa 16% aller Krebstodesfälle ist es bei Frauen die zweithäufigste,

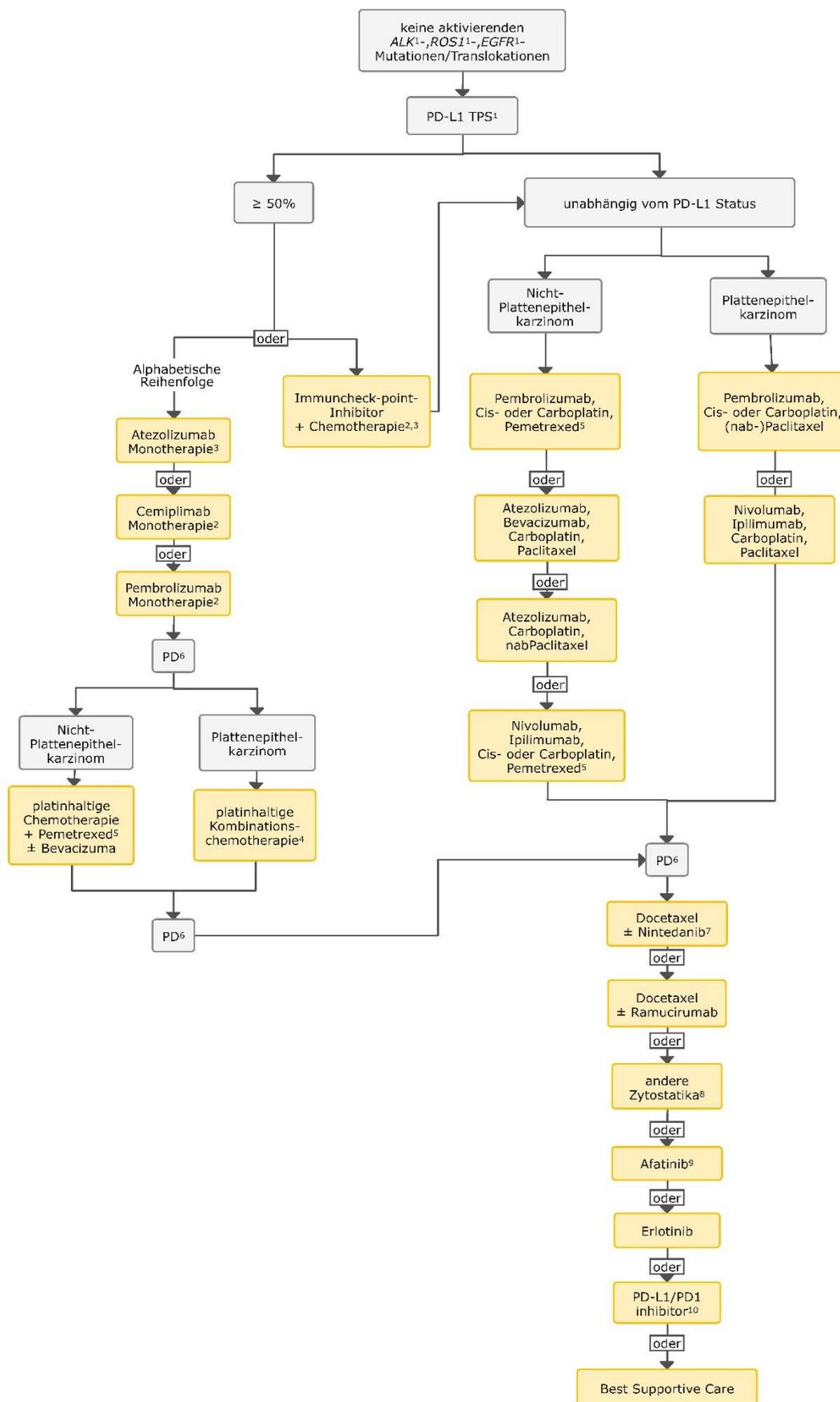
bei Männern sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.

### **3. Stand des Wissens**

Bei Patient\*innen mit metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ist das Therapieziel mit wenigen Ausnahmen palliativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Bei Patient\*innen mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel nicht kurativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

***Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patient\*innen ohne Indikation für eine molekular stratifizierte Therapie [2]***



<sup>1</sup>PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS);

<sup>2</sup>wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

<sup>3</sup>alternativ IC $\geq$ 10%;

<sup>4</sup>aus einem Anti-PD1/-PD-L1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; in der Schweiz ist bei Patient\*innen mit einem TPS  $\geq$ 50% nur Pembrolizumab Monotherapie zugelassen;

<sup>5</sup>Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed

<sup>6</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung;

<sup>7</sup>Nintedanib nur bei Adenokarzinom;

<sup>8</sup>Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom;

<sup>9</sup>Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;

<sup>10</sup>PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS  $\geq$ 1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patient\*innen, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und hoher PD-L1-Expression ist die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor einer platinhaltigen Chemotherapie überlegen [2], siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und hoher Expression von PD-L1**

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
Reck, 2016, 2019 [4, 5]	NSCLC TPS $\geq$ 50%	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8 <sup>6</sup>	6,0 vs 10,3 0,50 <sup>7</sup> p < 0,001	14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005
Herbst, 2020, [6], Dossier	NSCLC TC3 oder IC3	platinhaltige Chemotherapie	Atezolizumab	205	28,6 vs 38,3 <sup>6</sup>	5,0 vs 8,1 0,63 p = 0,0070	14,7 vs 20,2 0,76 p = 0,1338
Sezer, 2021 [7]	NSCLC TPS $\geq$ 50%	platinhaltige Chemotherapie	Cemiplimab	563	28 vs 39 <sup>6</sup>	5,7 vs 8,2 0,54 p < 0,0001	14 vs n.e. <sup>8</sup> 0,57 p = 0,0002

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; <sup>8</sup> n.e. – nicht erreicht;

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde die Monotherapie mit Atezolizumab von der FDA im Mai 2020 und von der EMA im Mai 2021 zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Subgruppen

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nur teilweise dem aktuellen, klinischen Vorgehen.

Bei Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der Tumorzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie bestehen zwei Therapieoptionen:

- Immuntherapie: Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)
- Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie.

Bei Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Immunzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie besteht die Therapieoption:

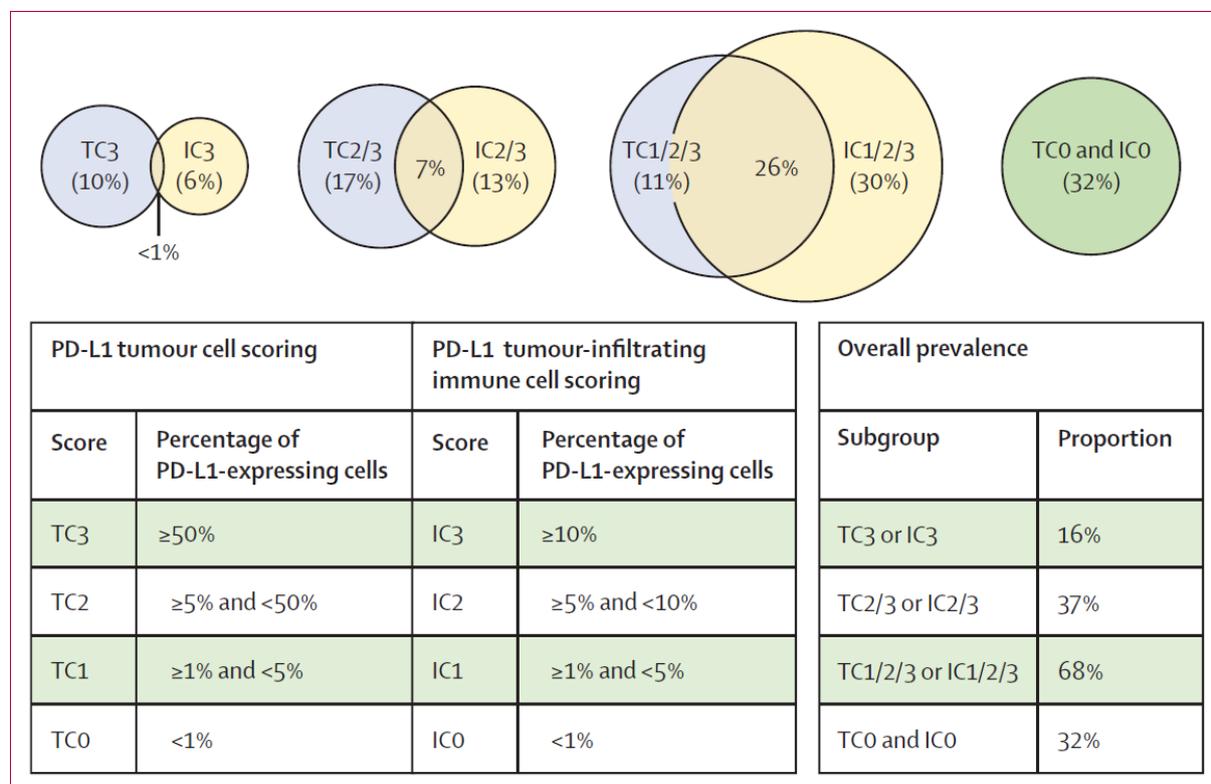
- Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder

Nur bei Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, die insgesamt selten vorliegt, kommt noch eine alleinige platinhaltige Kombination in Betracht.

Diese zweite Option ist in der ZVT nicht abgebildet. In der Versorgung wird zuerst entschieden, ob eine Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) oder eine Immunchemotherapie indiziert ist. Bisheriger Standard einer Immunmonotherapie ist Pembrolizumab, damit auch die ZVT für die Patient\*innen, die für eine Immunchemotherapie nicht geeignet sind.

Die weitere Subgruppenbildung des G-BA in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist nicht korrekt. Patient\*innen mit einem PD-L1 TPS von  $\geq 1\%$  und  $< 50\%$  (TC1 oder 2) überlappen nur teilweise mit den Patient\*innen mit einer hohen Expression von PD-L1 auf Immunzellen (IC3), siehe Abbildung 2.

**Abbildung 2: Vergleich der Expression von PD-L1 auf Tumor- und Immunzellen [8]**



Trigger für die Qualifikation dieser Patient\*innen für eine Monotherapie mit Atezolizumab ist das Kriterium „PD-L1-Expression auf  $\geq 10\%$  Tumorfläche durch Immunzellen (IC)“, kein Surrogat. Trigger für die

Qualifikation dieser Patient\*innen für eine Monotherapie mit Atezolizumab ist das Kriterium „PD-L1-Expression auf  $\geq 10$  % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)“, kein Surrogat Die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationen für die PD-L1-Expression erschwert hier die Nutzenbewertung.

## 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IMpower110, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen:

- Arm A Atezolizumab
- Arm B platinbasierte Chemotherapie, i. e.
  - o nicht-plattenepithel: Cis- oder Carboplatin + Pemetrexed
  - o plattenepithelial: Cis- oder Carboplatin + Gemcitabin

In die Studie wurden 572 Patient\*innen mit einem PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  aufgenommen. Die Zulassung umfasst nur die Patient\*innen mit einer hohen PD-L1-Expression, definiert als Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50\%$  PD-L1-exprimierender Tumor (TC) oder  $\geq 10$  % tumorinfiltrierender Immunzellen (IC).

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Ein confirmatorischer Datenschnitt erfolgte am 10. September 2018, ein weiterer explorativer Datenschnitt am 4. Februar 2020.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

## 4. 3. Endpunkte

### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von IMpower110. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Atezolizumab gegenüber Chemotherapie mit einer Hazard Ratio von 0,76 und einem Median von 5,5 Monaten verlängert (HR 0,76).

Nach Angaben im Dossier erhielten 34,7% der Patient\*innen im Kontrollarm als Folgetherapie eine Immuntherapie. Dies kann einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben und dazu führen, dass der Einfluss der neuen Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.

### 4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben wurde im Atezolizumab-Arm gegenüber der Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,63 und einem Median von 3,1 Monaten verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Atezolizumab signifikant gesteigert.

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

Patient-Reported Outcome und Parameter der Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 • Verträglichkeit und der visuellen Analogskala EQ-5D-3L erhoben. Bei der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Weitere Unterschiede wie Alopezie und Übelkeit/Erbrechen diskutieren wir bei den Nebenwirkungen.

### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Eine bessere Übersicht über die Nebenwirkungen gibt die Auswertung der gesamten Studie IMpower110 [6]. Hier traten schwere Nebenwirkungen mit CTCAE Grad 3/4 mit insgesamt **30,1%** unter Atezolizumab viel seltener als unter platinhaltiger Chemotherapie mit **52,5%** auf. Nebenwirkungen mit Grad 3/4 unter Atezolizumab waren u. a. Pneumonie (2,4%), Hyperkaliämie (2,1%), Hyponatriämie (2,1%), Anämie (1,7%) und Fatigue (1,3%).

Immunvermittelte Nebenwirkungen aller Schweregrade traten unter Atezolizumab bei **40,2%** und im Chemotherapie-Arm bei **16,7%** der Patient\*innen auf, im Schweregrad 3/4 bei **6,6** vs **1,5%**.

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag mit **6,5%** unter Atezolizumab niedriger als mit **16,3%** unter platinhaltiger Chemotherapie.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er sieht beim adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator „platinbasierte Chemotherapie“ weder positive noch negative Effekte von Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab. Allerdings erlaubt die beschränkte Methodik nur einen Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Die Problematik der Definition der Subgruppen wird im IQWiG-Bericht nicht thematisiert.

#### 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, 10].

ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab NSCLC 5

#### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

IMpower110 wurde gestartet mit der Hypothese, dass neben der Expression von PD-L1 vor allem die Zahl genetischer Aberrationen ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf die Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab ist. Die genetischen Aberrationen wurden mittels des Tumor Mutational Burden (TMB) quantifiziert. Gleichzeitig wurden für die PD-L1-Expression zwei Parameter herangezogen: TPS und Expression auf den Immunzellen. Im Kontext der Nutzenbewertung sind insbesondere diese Themen zu diskutieren:

##### Prädiktive Marker für die Immuntherapie

Ein wissenschaftlich- und praxisrelevantes Ergebnis von IMpower110 war, dass die Bedeutung des TMB nicht bestätigt werden konnte. Das heißt nicht, dass genetische Aberrationen mit Veränderung des immunologischen Profils von Tumorzellen nicht relevant sind für die Immunantwort, aber dass der hier eingesetzte Test nicht aussagekräftig ist.

Weitere Analysen zeigten dann, dass insbesondere die Patient\*innen mit hoher PD-L1 Expression sowohl der Tumor- als auch der tumorinfiltrierenden Immunzellen eine signifikant bessere Prognose unter Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie hatten. Diese Subgruppe war präspezifiziert und konnte für die Zulassung genutzt werden.

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Mono-Therapie mit Atezolizumab ist Pembrolizumab. Dieser Immuncheckpoint-Inhibitor wurde bereits 2016 als Monotherapie zugelassen und ist eine passende ZVT. Allerdings trifft das nur auf Patient\*innen zu, bei denen mehr als 50% der Tumorzellen eine PD-L1-Expression aufweisen und die nicht für eine Immunchemotherapie in Betracht kommen.

Der G-BA hat die Immunchemotherapie nur für Patient\*innen mit einem TPS von  $>1$  bis  $\leq 50\%$  als ZVT festgelegt. Hier gilt der TPS von  $>1$  bis  $\leq 50\%$  als Surrogat für den in der Zulassungsstudie zusätzlich verwendeten Immunmarker der Expression von PD-L1 auf Tumorzellen.

### Endpunkte

Die Begrenzung der Endpunkt-Bewertung auf die Mortalität ist weiterhin zu schmal. In diesem Verfahren kommt wieder die Problematik dazu, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinie auch im Kontrollarm eingesetzt werden konnten und dadurch ein Crossover-Effekt mit Einfluss auf die Berechnung der Gesamtüberlebenszeit entsteht.

### Welcher ist der beste Immuncheckpoint-Inhibitor?

Inzwischen haben wir mit Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab drei Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Monotherapie von Patient\*innen mit hoher PD-L1-Expression zur Verfügung. Die indirekten Vergleiche deuten eine ähnlich hohe Wirksamkeit an. Gleichzeitig deuten sich Unterschiede bei der Nebenwirkungsrate zugunsten von Atezolizumab an.

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit wird durch Unterschiede in der PD-L1 Testung erschwert, bei der verschiedene Arten der PD-L1 Färbung und der Interpretation der Färbung eingesetzt werden. Der für Atezolizumab verwendete Ventana PD-L1 (SP142) scheint in einigen Studien eine kleinere NSCLC-Subgruppe als "stark" PD-L1 positiv zu identifizieren als der für Pembrolizumab verwendete 22C3-Assay. Gleichzeitig sind die identifizierten Subgruppen nicht deckungsgleich. Erst große randomisierte Studien mit direkten Vergleichen (Head to Head) der Art der PD-L1 Testung und der Medikation können belastbare Daten zum präferentiellen Einsatz spezifischer Präparate liefern.

Für Patienten, die mehr als 10% PD-L1-exprimierende tumorinfiltrierende Immunzellen und weniger als 50% PD-L1-exprimierender Tumorzellen aufweisen, bietet Atezolizumab die einzige Möglichkeit einer Monoimmuntherapie.

Mit Atezolizumab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Patient\*innen mit hoher PD-L1 Expression zur Verfügung. Daten zum direkten Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren liegen nicht vor.

## 7. Literatur

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001)
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)

5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
6. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 383:1328-1339, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346)
7. Sezer A, Kilickap S, Gümüs M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 397:592-604, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
8. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al.: Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 387:1837-1846, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

*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), Dr. med. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München) und PD Dr. Andreas Scheel (Universitätsklinik Köln, Institut für Pathologie, Köln) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand

für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)

PD Dr. med. Niels Reinmuth  
Stellungnahmebeauftragter

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Huber

Prof. Dr. med. Frank Griesinger

Sprecher

Stellvertretender Sprecher