

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

23. Januar 2017

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Atezolizumab
(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Zweitlinie)**

veröffentlicht am 2. Januar 2018

Vorgangsnummer 2017-10-01-D-313

IQWiG Bericht Nr. 576

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. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab (Tecentriq®) ist das erste Verfahren zu einem weiteren Arzneimittel aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Atezolizumab ist der erste PD-L1-Inhibitor, die beiden bisher zugelassenen Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab sind PD-1-Inhibitoren. Atezolizumab ist zugelassen zur Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, unabhängig vom Nachweis einer PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. 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

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab geeignet	<ul style="list-style-type: none"> • Doxetaxel oder • Pemetrexed (außer bei plattenepithelialer Histologie) oder • Nivolumab 	erheblich	Beleg	hoher PD-L1 Status	erheblich	Hinweis
				niedriger PD-L1 Status	nicht quantifizierbar	Hinweis
für Docetaxel, Pemetrexed, oder Nivolumab nicht geeignet	Best Supportive Care	kein Zusatznutzen			nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Grundlage der Nutzenbewertung in der Zweitlinientherapie von therapiefähigen Patienten sind die beiden multizentrischen, internationalen, randomisierten, offenen Studien OAK und POPLAR zum Vergleich von Atezolizumab versus Docetaxel.
- Atezolizumab führt in beiden Studien zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (OAK: Hazard Ratio 0,73; Median 4,2 Monate; POPLAR: Hazard Ratio 0,73; Median 2,9 Monate). Atezolizumab führt ebenfalls zur Rückbildung krankheits-assoziiertes Symptome. Atezolizumab führt nicht zur Steigerung der Remissionsraten und nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Atezolizumab ist deutlich und klinisch relevant niedriger als unter Docetaxel.
- Die Verlängerung der Überlebenszeit steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression. Eine alleinige Orientierung von Therapieentscheidung und Nutzenbewertung an diesem Biomarker erscheint nicht ausreichend.
- Daten zum Vergleich von Atezolizumab versus Best Supportive Care bei Patienten, die nicht für eine Chemotherapie oder eine gezielte Therapie mit Nivolumab geeignet sind, liegen nicht vor.

In der klinischen Realität haben wir jetzt in der Zweitlinientherapie von NSCLC-Patienten mit einer PD-L1-Expression die Wahl zwischen einem der beiden PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab oder dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab. Alle drei Immuncheckpoint-Inhibitoren sind wirksamer und vor allem auch besser verträglich als Docetaxel.

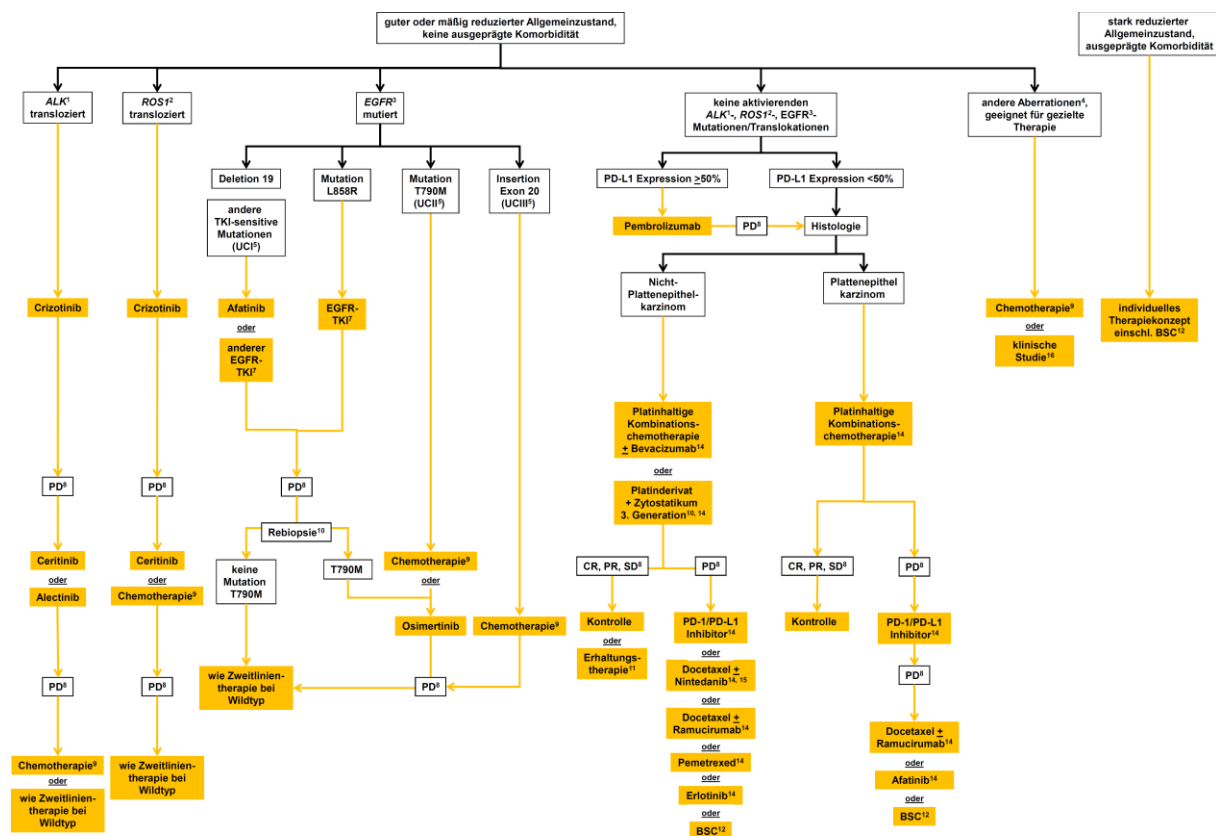
2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 2 dargestellt [2].

Abbildung 2: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (ICH); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; ¹⁴klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Zweitlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, nach Chemotherapie

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Brahmer, 2015 [3]	NSCLC, Adenokarzinom	Docetaxel	Nivolumab	272	9 vs 20 p = 0,008	2,8 vs 3,5 0,62 p < 0,001	6,0 vs 9,2 0,59 p < 0,001
Borghaei, 2015 [4]	NSCLC, Plattenepithelkarzinom	Docetaxel	Nivolumab	582	12 vs 19 p = 0,02	4,2 vs 2,3 n. s.	9,4 vs 12,2 0,73 p = 0,0015
Herbst, 2016 [5] Dossier	NSCLC, PD-L1+	Docetaxel	Pembrolizumab	688	9 vs 18 p < 0,001	4,0 vs 3,9 n. s.	8,5 vs 10,4 0,71 p = 0,002
Fehrenbacher, 2016 [6]	NSCLC	Docetaxel	Atezolizumab	287		3,0 vs 2,7 n. s.	9,7 vs 12,6 0,73 p = 0,04
Rittmeyer, 2017 [7] Dossier	NSCLC	Docetaxel	Atezolizumab	850	13,4 vs 13,6 n. s.	2,8 vs 4,0 n. s.	9,6 vs 13,8 0,73 p = 0,0006

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;** ⁸ **Hazard Ratio für Neue Therapie bzw. Kontrolle;**

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper. Atezolizumab wurde zeitgleich für die Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie ist grundsätzlich nachvollziehbar. Eine weitere zweckmäßige Vergleichstherapie ist Pembrolizumab. Der Zulassungsstatus ist etwas anders als bei Atezolizumab und bei Nivolumab aufgrund des zusätzlichen Parameters der PD-L1-Expression. In der klinischen Entscheidungssituation gehört Pembrolizumab zur Differenzialtherapie.

Bei Patienten, die weder für eine Chemo- noch für eine Immuntherapie geeignet sind, ist Best Supportive Care sinnvoll.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist GO28915 (OAK), eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab versus Docetaxel. Die Studie besteht aus einer primären Analysepopulation von 850 Patienten zur Bestimmung von Wirksamkeit und Sicherheit. Für die Analyse der Verträglichkeit wurde eine zweite Analysepopulation von insgesamt eingeschlossenen 1.225 Patienten gebildet. Gemeinsame primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben in der Intent-to-treat (ITT) Population und in der Population der PD-L1 exprimierenden Patienten ($\geq 1\%$).

Aus Deutschland waren insgesamt 9 Zentren an der Studie beteiligt. Switching (Crossover) vom Docetaxel- in den Atezolizumab-Arm war in der primären Analysepopulation nicht erlaubt, in der sekundären Analysepopulation möglich. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

Ebenfalls zur Verfügung stehen die Daten der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-II-Studie POPLAR mit 287 randomisierten Patienten.

Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Atezolizumab versus Nivolumab, Pembrolizumab oder versus Best Supportive Care liegen nicht vor.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. In der primären Analysepopulation der OAK-Studie war die mediane Gesamtüberlebenszeit mit **13,8** Monaten unter Atezolizumab versus **9,6** Monaten im Docetaxel-Arm statistisch signifikant verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei **0,75**. Die Auswertung der sekundären Analysepopulation bestätigt mit **13,3** Monaten unter Atezolizumab versus **9,8** Monaten im Docetaxel-Arm dieses Ergebnis, der Hazard Ratio liegt bei **0,80**.

Die Zahl der Patienten mit Folgetherapie liegt im Docetaxel- deutlich höher als im Atezolizumab-Arm (**39,3** versus **26,6%**). Eine nachfolgende Therapie mit einem Immuntherapeutikum erhielten 15,3% der Patienten im Docetaxel-Arm, 12,2% erhielten Nivolumab. Im Atezolizumab-Arm erhielten 3,5% der Patienten Nivolumab als Folgetherapie.

Die Expression von PD-L1 war ein Stratifikationsfaktor. In allen Subgruppen fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Atezolizumab-Arm, stärker und in den Kaplan-Meier-Plots früher bei Patienten mit höherer Expression von PD-L1.

In der POPLAR-Studie war die mediane Gesamtüberlebenszeit mit **12,6** Monaten unter Atezolizumab versus **9,7** Monaten im Docetaxel-Arm ebenfalls statistisch signifikant verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei **0,73**. In POPLAR fand sich eine Korrelation zwischen der Höhe der PD-L1-Expression und der Wahrscheinlichkeit der Überlebensverlängerung durch Atezolizumab, Patienten ohne PD-L1-Expression zeigten keine Verlängerung der Überlebenszeit.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

In der OAK-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Atezolizumab statistisch nicht verlängert. Im Median war es unter Atezolizumab mit **4,0** Monaten versus **2,8** Monaten identisch mit dem Docetaxel-Arm. Die Kaplan-Meier-Plots divergieren nachhaltig zugunsten des Atezolizumab-Arms ab 6 Monaten, in den Monaten 2-5 ist ein Nachteil für den Atezolizumab-Arm erkennbar.

Die Remissionsrate wurde durch Atezolizumab nicht gesteigert, **13,4** vs **13,6%**.

Auch in der POPLAR-Studie war das progressionsfreie Überleben durch Atezolizumab nicht verlängert.

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

Patient-Reported Outcome (Symptomatik, Lebensqualität) wurde mittels des EORTC QLQ-C30, des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und des EQ-5D-3L erfasst. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten des Atezolizumab-Arms in Lungenkarzinom-assoziierten Parametern wie Hämoptoe und thorakale Schmerzen. Unterschiede zugunsten des Atezolizumab-Arms fanden sich insbesondere in Parametern der Chemotherapie wie Mukositis, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Alopezie, Übelkeit/Erbrechen und Diarrhoe.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt **37%** unter Atezolizumab deutlich seltener als unter Docetaxel mit **54%** auf. Fatigue (14%), Übelkeit (9%), Appetitlosigkeit (9%) und Asthenie (8%) waren die häufigsten aller Nebenwirkungen unter Atezolizumab. Diese Nebenwirkungen können als substanzklassenspezifisch eingeordnet werden. Immunvermittelte Erkrankungen traten selten auf: Pneumonitis (1%), Hepatitis (<1%) und Colitis (<1%).

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag mit **8%** unter Atezolizumab deutlich niedriger als mit **19%** unter Docetaxel.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Das IQWiG akzeptiert Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie und identifiziert mit POPLAR eine zweite randomisierte Studie für die Nutzenbewertung. Der Bericht identifiziert eine eigene Subgruppe von Patienten mit hoher PD-L1-Expression und besonders gutem Ansprechen auf Atezolizumab. Die Beobachtung ist interessant, hängt aber ausschließlich an einem Biomarker mit variabler Expression. Das ist zurzeit nicht ausreichend als Entscheidungsgrundlage.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithelkarzinom der Lunge haben sich in den letzten Jahren enorm erweitert. Atezolizumab ist der erste PD-L1-Inhibitor, nach Nivolumab und Pembrolizumab der dritte Immuncheckpoint-Inhibitor. Damit ergeben sich – wie bei allen neuen Substanzklassen – bezüglich des therapeutischen Einsatzes drei zentrale Fragen:

1. Handelt es sich um eine wirksame Therapie?

In Tabelle 2 haben wir Daten randomisierter Studien zu den drei bisher zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils im Vergleich mit Docetaxel zusammengestellt. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ergeben sich für PD-1- und PD-L1-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie sehr ähnliche Ergebnisse:

- Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem HR zwischen 0,7 und 0,75
- Erhöhung der Rate von Gesamtüberlebenden nach 12 bzw. 24 Monaten
- Keine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit
- Keine Erhöhung der Ansprechrates in der Bildgebung
- Verminderung der Rate schwerer Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Atezolizumab in den OAK- und POPLAR-Studien ist besonders relevant, weil die zunehmende Verfügbarkeit von PD-1-Inhibitoren zu einer Verzerrung

der Postprogressionstherapie mit Unterschätzung des Einflusses auf Gesamtüberlebenszeit führen kann.

2. Gibt es einen geeigneten Biomarker?

Inzwischen wurde eine Reihe von Faktoren mit Einfluss auf die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren identifiziert. Auch in der OAK-Studie zu Atezolizumab gibt es Hinweise auf eine Korrelation der Wirksamkeit zur PD-L1-Expression. In die Zulassungsstudie wurden alle Patienten aufgenommen, unabhängig vom Grad der PD-L1-Expression. Die immunhistochemische Testung durch die Pathologen wird mittlerweile in Ringversuchen validiert und ist in vielen Pathologien flächendeckend einsetzbar. Einschränkend an der PD-L1-Expression ist die Abhängigkeit von Faktoren wie Chemotherapie oder Strahlentherapie sowie das Problem der repräsentativen Analyse an kleinen Biopsien.

Die Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression ist ein Kontinuum, die aktuellen Grenzen sind artefiziell und wahrscheinlich nicht das letzte Wort in der laufenden Diskussion. Die bisherigen Ergebnisse zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren lassen keine sichere Grenze erkennen, unterhalb derer die Immuntherapie nicht wirksam ist.

3. Welches der verfügbaren Arzneimittel sollte eingesetzt/empfohlen werden?

Die bisher zugelassenen Inhibitoren von PD-1 und PD-L1 zeigen sehr ähnliche Ergebnisse, sowohl in der Wirksamkeit als auch im Nebenwirkungsspektrum. Die meisten Nebenwirkungen sind im Grad 1/2, spezifische Nebenwirkungen sind Autoimmunreaktionen. Die Rate schwerer Autoimmunreaktion wie Colitis, Pneumonitis oder Hepatitis war unter Atezolizumab sehr niedrig. Ein valider Vergleich mit

Nivolumab und Pembrolizumab ist mangels Head-to-Head-Studie nicht möglich. In ONKOPEDIA haben wir uns entschieden, die Substanzklasse der PD-1-/PD-L1-Inhibitoren CDK4/6 Inhibitoren im Therapiealgorithmus für das lokal fortgeschrittene und metastasierte NSCLC ohne Nachweis von aktivierenden EGFR-/ALK-/ROS1-Mutation in der Zweitlinientherapie zu empfehlen, ohne Priorisierung eines spezifischen Arzneimittels.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April, 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:123-135, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627)
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 373:1627-1639, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643)
5. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 387:1540-1550, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
6. 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, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)

7. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D 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 389:25-265, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand