



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, adjuvant,
nach platinhaltiger Chemotherapie, PD-L1 Expression $\geq 50\%$)**

veröffentlicht am 2. Januar 2025

Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1118

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. Krankheitsfreies Überleben
 - 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 zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hohem Rezidivrisiko und einer PD-L1-Expression ≥ 50 auf den Tumorzellen. Pat. mit EGFR-mutiertem oder ALK+ NSCLC sind nicht eingeschlossen. Der G-BA hat keine 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
-	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt
-	Pembrolizumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Nach primärer Resektion ist die zweckmäßige Vergleichstherapie ‚Beobachtendes Abwarten‘ angemessen. Ein Vergleich gegenüber Pembrolizumab ist formal aufgrund der Zulassung möglich, aber aufgrund des Fehlens einer signifikanten Verbesserung der Prognose bei Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ nicht zwingend.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist IMpower010, eine randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab adjuvant gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Studie war nicht Placebo-kontrolliert.
- Die adjuvante Therapie mit Atezolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Atezolizumab signifikant gesteigert. Die Therapieabbruchrate lag bei 19,2%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Chemotherapie + Atezolizumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).
- Atezolizumab wird in dieser Indikation nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

Die Ergebnisse von IMpower010 etablieren Atezolizumab als adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit resektablem NSCLC, hohem Rezidivrisiko und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$.

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 beim resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko war die alleinige adjuvante Platin-basierte Chemotherapie. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [4]. Diese Therapie wurde in den letzten Jahren ergänzt durch eine gezielte, adjuvante Therapie beim EGFR-mutierten NSCLC mit Osimertinib [5], beim ALK+ NSCLC mit Alectinib [6], und mit Pembrolizumab [7], letztere nach aktueller Leitlinienempfehlung präferenziell bei Pat. mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ [1].

Daten zum Einsatz von Atezolizumab in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Adjuvante Therapie mit Atezolizumab bei Pat. mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ⁴)	ÜL ³ (HR ⁴)
IMpower010 [8],	NSCLC, Stadien IB – IIIA ⁵	Beobachtendes Abwarten	Atezolizumab	209	42,9 vs n.e. ^{6,8} 0,52 ⁷ p = 0,0026	87,1 vs n.e. ^{6,8} 0,47 ⁷ p = 0,0046

¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ – krankheitsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ³ ÜL – Gesamtüberlebenszeit; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ UICC7; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

Auf der Basis der Daten wurde Atezolizumab in der adjuvanten Therapie des NSCLC im Oktober 2021 von der FDA und im Juni 2022 von der EMA zugelassen.

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. Formal ist auch Pembrolizumab in dieser Indikation zugelassen, allerdings wurde für Pembrolizumab in der Subgruppe von Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo gezeigt.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IMpower010, eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Die Stadienverteilung nach der alten UICC7-Klassifikation ist folgendermaßen:

Stadium IIA	30,6%
Stadium IIB	20,1%
Stadium IIIA	49,3%

Atezolizumab wurde über 16 Zyklen. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von IMpower010. Hier zeigte sich in der zulassungsrelevanten Subpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab mit einer HR von 0,47 und einem p-Wert von 0,047. Nach 5 Jahren lag die Überlebensrate im Atezolizumab-Arm bei 82,1%, im Kontrollarm bei 63,7 %, nach 7 Jahren bei 76,1% im Atezolizumab-Arm gegenüber 50,9% im Kontrollarm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben (KFÜ)

Das krankheitsfreie Überleben war primärer Endpunkt von IMpower010. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab mit einer HR von 0,52.

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

Daten und Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen im Dossier.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war im Atezolizumab-Arm etwa doppelt so hoch im Vergleich zur Kontrolle: **20,2%** vs **10,9%**. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Atezolizumab bei 19,2%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Im IQWiG Bericht werden auf der positiven Seite Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben und für einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Endpunkt Rezidive, bei den Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß gesehen.

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 kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [9].

ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab NSCLC adjuvant A

6. Kombinationstherapie

Atezolizumab wird als Monotherapie eingesetzt.

7. Diskussion

Die adjuvante Therapie mit Atezolizumab nach Platin-basierter Chemotherapie führte bei Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ gegenüber beobachtendem Abwarten zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren (CPI) in der adjuvanten Therapie beim NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, ohne vorherige neoadjuvante Immuntherapie

Die Ergebnisse der bisher publizierten Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren sind uneinheitlich:

- Atezolizumab führte in der Gesamtpopulation von IMpower010 nicht zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsfreien und/oder der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, siehe oben.
- Pembrolizumab führte in der Gesamtpopulation von KEYNOTE-091 zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens, aber nicht der Gesamtüberlebenszeit. Auch wurde in den Subpopulationen von Pat. ohne PD-L1-Expression und bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ das krankheitsfreie Überleben nicht verlängert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten ist eine angemessene Vergleichstherapie. Für Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ wäre Pembrolizumab formal aufgrund der Zulassung geeignet. Aufgrund des fehlenden Nachweises einer Wirksamkeit bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression halten wir abwartendes Verhalten bzw. Placebo für zweckmäßig im Kontrollarm.

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.

Die Ergebnisse von KEYNOTE-091 etablieren Atezolizumab als Standard für die adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit resektablem NSCLC, hohem Rezidivrisiko und hoher PD-L1-Expression.

7. 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
4. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124

5. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al.: Overall survival with Osimertinib in resected *EGFR*-mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:137-147, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594)
6. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.: Alectinib in Resected *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: N Engl J Med 390_1265-1276, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2310532](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532)
7. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:1274-1286, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6)
8. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. Lancet 398:1344-1357, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
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.