

Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie)

Addendum zum Projekt A24-97
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-25

Version: 1.0

Stand: 28.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1948

DOI: 10.60584/A25-25

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie) – Addendum zum Projekt A24-97

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.02.2025

Interne Projektnummer

A25-25

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-25>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie); Addendum zum Projekt A24-97 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-25>.

Schlagwörter

Atezolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03191786

Keywords

Atezolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03191786

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Ivona Djuric
- Florina Kerekes
- Katherine Rascher
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie IPSOS	2
2.1 Studiencharakteristika.....	3
2.2 Ergebnisse	8
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	8
2.2.2 Verzerrungspotenzial	10
2.2.3 Ergebnisse.....	12
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	17
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß und des Zusatznutzens	19
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	19
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	22
2.4 Zusammenfassung.....	23
3 Literatur	25
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	27
A.1 Mortalität.....	27
A.2 Nebenwirkungen.....	28
A.3 Subgruppenanalysen	31
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	33
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Kategorie immunvermittelte UEs.....	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin	4
Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2.....	6
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin	7
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2	9
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2.....	11
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2.....	13
Tabelle 7: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2.....	18
Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2	20
Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Fragestellung 2	22
Tabelle 10: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2.....	34
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2.....	36
Tabelle 13: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2	37
Tabelle 14: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2	38
Tabelle 15: AESI-Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2	39

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2	27
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2	28
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2.....	28
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2	29
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2	29
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2	30
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2	30
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gastrointestinale Erkrankungen (UEs) (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2	31
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Subgruppe: männlich (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2	31
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Subgruppe: weiblich (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.02.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-97 (Atezolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie IPSOS auf Basis der Daten des zweiten präspezifizierten finalen Datenschnitts vom 30. April 2022 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Studie IPSOS

In der Dossierbewertung A24-97 ergaben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA 2 Fragestellungen.

Fragestellung 1 war die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist. Für diese Fragestellung lagen in Übereinstimmung mit dem pU keine Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Fragestellung 2 war die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ auf Tumorzellen, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist. Zur Beantwortung dieser Fragestellung legte der pU die Studie IPSOS vor. Diese Studie ist eine RCT zum Vergleich von Atezolizumab mit Gemcitabin oder Vinorelbin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIB bis IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt. Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Studie erfolgte unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus der Tumorzellen. Allerdings wurde bei Studieneinschluss die PD-L1-Expression des Tumorgewebes mittels eines immunhistochemischen Tests durch ein Zentrallabor bestimmt, um eine Stratifizierung nach der PD-L1-Expression vorzunehmen.

Eine ausführliche Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie der Studie IPSOS [3-6] findet sich in der Dossierbewertung A24-97 [1].

Die Studie IPSOS wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt wurden. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt [7-10]. Somit wird die Studie IPSOS als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft.

Zudem ergab sich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, dass Patientinnen und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus wie Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen behandelt werden. Diese Patientinnen und Patienten sind somit Fragestellung 2 zuzuordnen.

Des Weiteren legt der pU im Stellungnahmeverfahren [10] eine weitere Auswertung der Daten zum Zeitpunkt des Last Patient Last Visit vom 26. Oktober 2023 vor. Der pU führt aus, dass diese Auswertung sowohl für den Endpunkt Gesamtüberleben als auch für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen hauptsächlich Aktualisierungen für 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm enthält, die bis zum Studienende weiterhin mit Atezolizumab behandelt wurden. Diese Datenaktualisierung wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 wird die vom pU im Dossier dargestellte Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen und Patientinnen und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus) des präspezifizierten finalen Datenschnitts vom 30. April 2022 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie IPSOS werden im Folgenden dargestellt und bewertet. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Das vorliegende Addendum ist folgendermaßen aufgebaut: In Abschnitt 2.1 werden die Studiencharakteristika der Studie IPSOS beschrieben. Die Ergebnisse sowie die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Atezolizumab in der vorliegenden Fragestellung auf Basis der Studie IPSOS werden in den Abschnitten 2.2 und 2.3 dargestellt. Eine Zusammenfassung der Nutzenbewertung kann Abschnitt 2.4 entnommen werden.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie IPSOS findet sich in der Dossierbewertung A24-97 [1] und dem dazugehörigen Anhang B.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
IPSOS	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-LC13)	bis zur Krankheitsprogression
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zur Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) ^a
SUEs / AESIs ^b	bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) ^a
<p>a. Über diesen Zeitraum hinaus wurden nur Ereignisse, die potenziell im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen könnten, nachbeobachtet.</p> <p>b. darunter fallen die vom pU vorgelegten Auswertungen zu immunvermittelten UEs (Auflistung siehe Tabelle 15)</p> <p>AESI: UEs von besonderem Interesse; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da die Endpunkte zu Morbidität und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität nur bis zur Krankheitsprogression erhoben wurden, bzw. die Endpunkte zu Nebenwirkungen lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage für unerwünschte Ereignisse [UEs] / schwere UEs bzw. 90 Tage für schwerwiegende UEs [SUEs] und UEs von besonderem Interesse [AESIs]) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen

erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Detaillierte Angaben zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie der Studien- und Therapieabbrüche sind in der Dossierbewertung A24-97 [1] und dem zugehörigen Anhang B aufgeführt.

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der relevanten Teilpopulation der Studie IPSOS sind weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend männlich (72 % bzw. 67 %), weiß und im Mittel 75 Jahre alt, wobei der Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 80 Jahren im Interventionsarm mit 38 % höher war als im Vergleichsarm mit 30 %. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 2 oder 3 lag bei 79 % im Interventionsarm und 88 % im Vergleichsarm. Etwa 76 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen wiesen mehr als 3 Komorbiditäten auf.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 2 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation.

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Atezolizumab N = 229	Gemcitabin oder Vinorelbin N = 115
IPSOS		
Behandlungsdauer [Monate] ^a	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	42,6 [39,8; 48,4]	36,8 [34,3; 52,7]
Mittelwert (SD)		k. A.
Morbidität		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		
UEs / schwere UEs ^c		
Median [Q1; Q3]	4,3 [k. A.]	3,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)		k. A.
SUEs / AESIs ^d		
Median [Q1; Q3]	5,5 [k. A.]	4,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)		k. A.
<p>a. Keine Angaben für die relevante Teilpopulation vorhanden; gemäß Studienbericht lag für die Gesamtpopulation der Studie IPSOS die Behandlungsdauer im Median [Min; Max] bei 3,5 [0; 51] Monaten im Interventionsarm und bei 2,3 [0; 21] Monaten im Kontrollarm.</p> <p>b. Die Beobachtungsdauer wurde auf Basis der inversen Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>c. berechnet als Zeit seit Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes, Todes, Lost to Follow-up, Rückzugs der Einwilligungserklärung, Studienabbruchs, bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie</p> <p>d. berechnet als Zeit seit Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes, Todes, Lost to Follow-up, Rückzugs der Einwilligungserklärung, Studienabbruchs, bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie</p> <p>AESI: UEs von besonderem Interesse; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Zur Behandlungsdauer liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Die relevante Teilpopulation macht ca. 76 % der Gesamtpopulation der Studie IPSOS aus. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Angaben zur Behandlungsdauer der Gesamtpopulation annäherungsweise auch für die relevante Teilpopulation herangezogen werden können. Für die Gesamtpopulation der Studie IPSOS war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm mit 3,5 Monaten länger als die mediane Behandlungsdauer im Vergleichsarm mit 2,3 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm. Zu medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen keine Angaben vor. Die medianen Beobachtungsdauern zu Nebenwirkungen sind im Interventionsarm etwas höher als im Vergleichsarm, jedoch im Vergleich zum Gesamtüberleben deutlich verkürzt.

Folgetherapien

Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben vor, welche (antineoplastischen) Folgetherapien die Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben. In der aktuellen S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [11] wird für diese fragile Patientenpopulation keine explizite Empfehlung zu Folgetherapien gegeben. Für die Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der Studie IPSOS liegen folgende Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien vor: Im Interventionsarm erhielten insgesamt 61 (20 %) und im Vergleichsarm 45 (30 %) der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie. Dabei erhielten die meisten Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie (16 % vs. 11 %), gefolgt von Krebsimmuntherapien (1 % vs. 19 %) und Tyrosinkinase-Inhibitoren (3 % vs. 3 %). Inwiefern diese Angaben auf die relevante Teilpopulation übertragbar sind, ist unklar. Insgesamt ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass den Patientinnen und Patienten adäquate Folgetherapien vorenthalten wurden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 3 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IPSOS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IPSOS als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - Neutropenie (PT, schwere UEs)
 - Hautreaktionen (operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [SOC, UEs])
 - Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für Fragestellung 2 zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs ^a	Neutropenie (PT, schwere UEs ^a)	Hautreaktionen ^b	Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs)
IPSOS	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 b. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
 c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den nachfolgenden Abschnitt

CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten

Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie IPSOS wurden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), für den Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30) im Studienverlauf alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression erhoben. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten nicht sinnvoll interpretierbar. Bereits zu Woche 18 liegen die Rückläufe im Interventionsarm bei ca. 56 % und im Vergleichsarm bei ca. 37 %. Anzunehmen ist, dass der frühe Rückgang der Rücklaufquoten zum großen Teil auf die in der Studie geplante fehlende Endpunkterhebung nach Krankheitsprogression zurückzuführen ist. Des Weiteren liegen aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsschemata zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm (siehe dazu Projekt A24-97 [1]) auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen vor. Dies führt dazu, dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Um den Einfluss der zwischen den Armen ungleich abgebildeten Belastung auf die Ergebnisse überprüfen zu können, wären

beispielsweise zusätzliche Analysen erforderlich, bei denen die Erhebungen dieser Zeitpunkte (mit ungleicher Belastung durch die Behandlung) unberücksichtigt bleiben. Hierzu wäre eine engmaschigere Erhebung der patientenberichteten Endpunkte in der Studie aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsschemata zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm für eine Beurteilung der Endpunkte vorteilhafter.

Aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sowie unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen, können die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretiert werden und sind damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Der pU legt für immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs) keine zusammenfassende Analyse der immunvermittelten Ereignisse vor. Stattdessen stellt er in Modul 4 A im Rahmen der Auswertungen der UEs von besonderem Interesse (AESI) lediglich Ergebnisse für einzelne AESI-Kategorien dar, die jeweils nur einen Teilbereich der immunvermittelten UEs abbilden. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet, die immunvermittelten UEs umfassend abzubilden. Somit liegen für die immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) keine geeigneten Daten vor.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 5 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Fragestellung 2.

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs ^a	Neutropenie (PT, schwere UEs ^a)	Hautreaktionen ^b	Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs)	
IPSOS	N	N	– ^c	– ^c	– ^c	H ^d	H ^d	H ^e	– ^c	H ^d	H ^{d, e}	H ^{d, e}	

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 b. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
 c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den Fließtext in Abschnitt 2.2.1
 d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-C30) sowie zu den Endpunkten immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs, Neutropenie (schwere UEs), Hautreaktionen (UEs) und Gastrointestinale Erkrankungen (UEs) wird als hoch bewertet. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Zudem wird für die Endpunkte der nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Atezolizumab mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin als 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 mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt. Eine Auflistung der vom pU vorgelegten AESIs zu den immunvermittelten UEs ist ergänzend in Anhang C dargestellt. Entsprechende Angaben für die immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs legt der pU nicht vor.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2 (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Gemcitabin oder Vinorelbin		Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
IPSOS (Datenschnitt 30.04.2022)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	229	10,2 [8,5; 12,0] 197 (86,0)	115	8,0 [5,8; 10,9] 102 (88,7)	0,76 [0,59; 0,97]; 0,025 ^a
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)			keine geeigneten Daten ^b		
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)			keine geeigneten Daten ^b		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)			keine geeigneten Daten ^b		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung			keine geeigneten Daten ^b		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	228	k. A. 212 (93,0)	113	k. A. 111 (98,2)	–
SUEs	228	k. A. 119 (52,2)	113	k. A. 44 (38,9)	1,11 [0,78; 1,58]; 0,560 ^d
schwere UEs ^c	228	k. A. 135 (59,2)	113	k. A. 70 (61,9)	0,66 [0,49; 0,89]; 0,006 ^d
Abbruch wegen UEs	228	k. A. 34 (14,9)	113	k. A. 17 (15,0)	0,59 [0,32; 1,09] 0,089 ^d
<i>immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)</i>	228	k. A. 128 (55,7)	113	k. A. 26 (23,0)	–
immunvermittelte SUEs			keine geeigneten Daten ^b		
immunvermittelte schwere UEs ^c			keine geeigneten Daten ^b		
Neutropenie (PT, schwere UEs ^c)	228	k. A. 2 (0,9)	113	k. A. 12 (10,6)	0,05 [0,01; 0,23]; < 0,001 ^d
Hautreaktionen ^e	228	k. A. 45 (19,7)	113	k. A. 16 (14,2)	1,21 [0,68; 2,15]; 0,522 ^d

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2 (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab		Gemcitabin oder Vinorelbin		Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs)	228	k. A. 99 (43,4)	113	k. A. 61 (54,0)	0,51 [0,37; 0,71]; < 0,001 ^d
a. HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS); p-Wert: Log-Rank-Test b. zur Erklärung s. Fließtext c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. HR und 95 %-KI: unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell; p-Wert: Log-Rank-Test e. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt ist auffällig, dass diese einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen (siehe Anhang A.1, Abbildung 1). Dabei zeigt sich im Atezolizumab-Arm ca. in den ersten 3,5 Monaten ein stärkerer Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als im Vergleichsarm. Etwa 5 Monate nach Studienbeginn kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven und es zeigt sich erst im weiteren Verlauf ein Vorteil für Atezolizumab. Dies deutet darauf hin, dass es Patientengruppen gibt, welche nicht bzw. weniger von der Intervention profitieren. Welche

Charakteristika diese Patientengruppe aufweist, ist auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht ersichtlich. Die Kreuzung der Kaplan-Meier-Kurven könnte auf eine Effektmodifikation zurückzuführen sein, allerdings zeigt sich für keine der Subgruppenmerkmale, die in der Studie IPSOS betrachtet werden, eine statistisch signifikante Interaktion. In der Fachinformation zu Atezolizumab [12] wurde ein entsprechender Warnhinweis zur Anwendung von Atezolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC aufgenommen, dass Ärztinnen und Ärzte den verzögerten Beginn der Atezolizumab-Wirkung vor Einleitung der Erstlinienbehandlung als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC berücksichtigen sollen.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13, liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand des EQ-5D VAS, liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.2.4). Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Neutropenie

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Hautreaktionen

Für den Endpunkt Hautreaktionen (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Gastrointestinale Erkrankungen

Für den Endpunkt gastrointestinale Erkrankungen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ECOG-PS (0/1 vs. 2 vs. 3)

Die genannten Merkmale waren präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang A.3 dargestellt.

Tabelle 7: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab		Gemcitabin oder Vinorelbin		Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
IPSOS (Datenschnitt 30.04.2022)						
Nebenwirkungen						
Abbruch wegen UE						
Geschlecht						
männlich	165	k. A. 20 (12,1)	75	k. A. 13 (17,3)	0,35 [0,17; 0,76]	0,005
weiblich	63	k. A. 14 (22,2)	38	k. A. 4 (10,5)	1,63 [0,52; 5,11]	0,398
Gesamt					Interaktion:	0,016 ^c
a. unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell						
b. Log-Rank-Test						
c. Likelihood-Ratio-Test						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß und des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 8).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Endpunkt Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu den Schweregraden der UEs vor, die zum Abbruch der Therapie führten. Laut Studienunterlagen waren 73 % der UEs, die in der Gesamtpopulation der Studie IPSOS zum Abbruch geführt haben, schwere UEs. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2 (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	10,2 vs. 8,0 Monate HR: 0,76 [0,59; 0,97] p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ 5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	k. A. vs. k. A. HR: 1,11 [0,78; 1,58] p = 0,560	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	k. A. vs. k. A. HR: 0,66 [0,49; 0,89] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2 (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab vs. Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UEs Geschlecht männlich	k. A. vs. k. A. HR: 0,35 [0,17; 0,76] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
	weiblich	
immunvermittelte SUEs	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Neutropenie (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 0,05 [0,01; 0,23] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hautreaktionen (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 1,21 [0,68; 2,15] P = 0,522	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Erkrankungen (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 0,51 [0,37; 0,71] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Erklärung siehe den Fließtext in Abschnitt 2.2.1</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 9 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Fragestellung 2

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Neutropenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (männlich): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrointestinale Erkrankungen (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
Es liegen keine geeigneten Daten zu den Endpunkten zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden von beträchtlichem bis hin zu erheblichem Ausmaß. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt der Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden nur für Männer vor. In der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigt sich für den Endpunkt gastrointestinale Erkrankungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Zudem fehlen geeignete Auswertungen zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die vorliegenden positiven Effekte durch potenziell negative Effekte in den

Endpunkten immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs gänzlich infrage gestellt werden.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4 Zusammenfassung

Die im Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung dargelegten Informationen zur Anwendung (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) von Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleichsarm ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Atezolizumab aus der Dossierbewertung A24-97 für Fragestellung 2. Für Fragestellung 1 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A24-97.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Atezolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-97 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie 	Zusatznutzen nicht belegt
2	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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf Tumorzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemcitabin als Monotherapie oder ▪ Vinorelbin als Monotherapie 	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie 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 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-97>.
2. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie). [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1137/#dossier>].
3. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Atezolizumab Compared With Chemotherapy In Patients With Treatment-Naïve Advanced Or Recurrent (Stage Iiib Not Amenable For Multimodality Treatment) Or Metastatic (Stage Iv) Non-Small Cell Lung Cancer WHO Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004105-16.
4. Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab Compared With a Single-Agent Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Doublet Chemotherapy (IPSOS) [online]. 2023 [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03191786>.
5. Hoffmann-La Roche. Primary Clinical Study Report, Study MO29872 (IPSOS); A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy in patients with treatment naive advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who are deemed unsuitable for platinum-containing therapy; Report No. 1122003; July 2023 [unveröffentlicht]. 2023.
6. 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 2023; 402(10400): 451-463. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00774-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00774-2).

7. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. A24-97: Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1137/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. A24-97: Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1137/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Atezolizumab (D-1112): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1137/2025-02-10_Wortprotokoll_Atezolizumab_D-1112.pdf.
10. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. A24-97: Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1137/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie; Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Version 3.0; AWMF-Registernummer: 020-007OL [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
12. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq 840 mg/1200 mg [online]. 8.2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

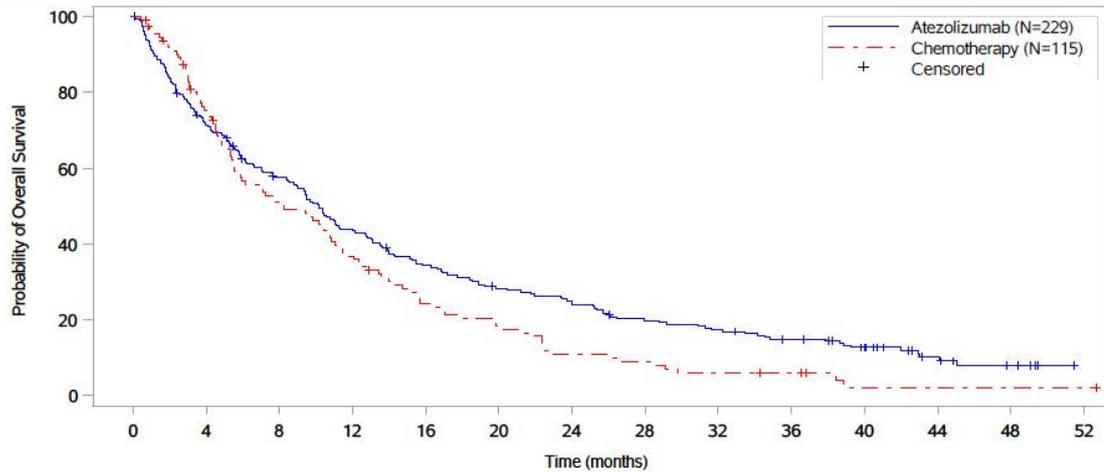
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Mortalität

POPULATION: Intent-To-Treat Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)

ENDPOINT: Overall Survival

STUDY: MO29872



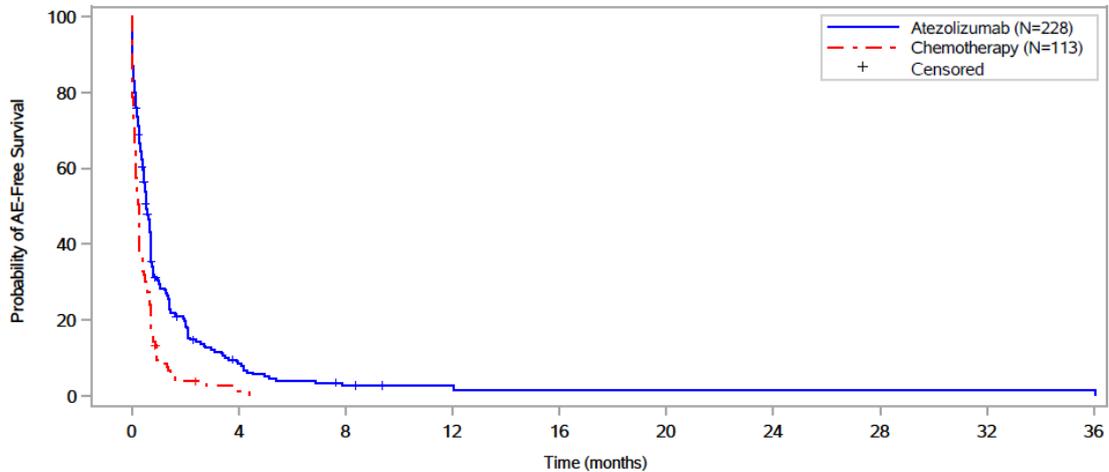
Patients at risk															
Atezolizumab	229	161	126	96	74	60	51	41	36	29	21	10	5	NE	
Chemotherapy	115	81	54	39	25	19	11	9	6	5	1	1	1	1	
Patients censored															
Atezolizumab	0	3	7	7	8	9	9	10	10	12	16	24	27	NE	
Chemotherapy	0	7	8	8	9	9	9	9	9	10	12	12	12	12	

Clinical cut-off: 30APR2022

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

A.2 Nebenwirkungen

POPULATION: Safety Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)
 ENDPOINT: Time to First Adverse Event
 STUDY: MO29872

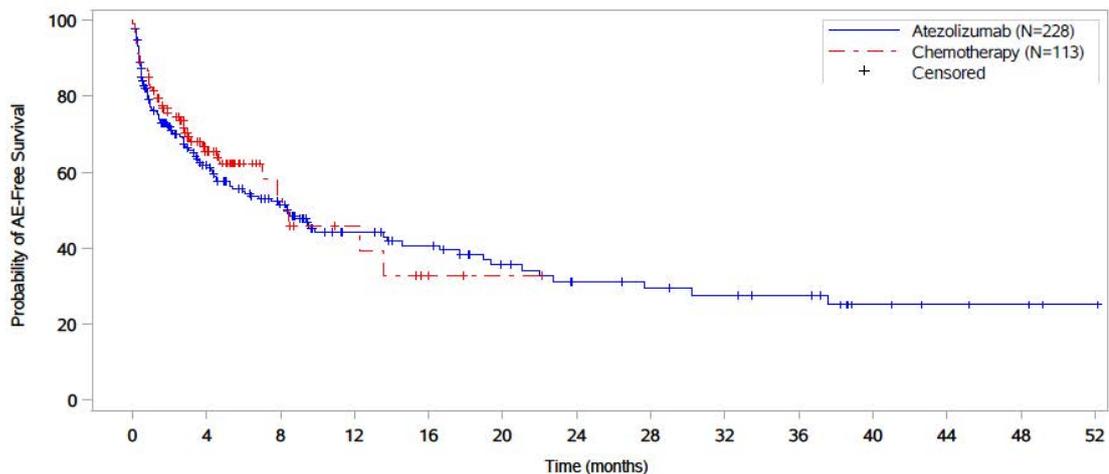


Patients at risk											
Atezolizumab	228	15	4	2	1	1	1	1	1	1	1
Chemotherapy	113	1	NE								
Patients censored											
Atezolizumab	0	13	14	16	16	16	16	16	16	16	16
Chemotherapy	0	2	NE								

Clinical cut-off: 30APR2022

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

POPULATION: Safety Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)
 ENDPOINT: Time to First Serious Adverse Event
 STUDY: MO29872



Patients at risk														
Atezolizumab	228	105	70	42	35	25	19	17	15	13	6	4	3	1
Chemotherapy	113	48	13	7	2	1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored														
Atezolizumab	0	42	61	80	84	90	93	94	95	97	103	105	106	108
Chemotherapy	0	29	60	64	67	68	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Clinical cut-off: 30APR2022

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

POPULATION: Safety Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)
ENDPOINT: Time to First Grade 3-5 Adverse Event
STUDY: MO29872

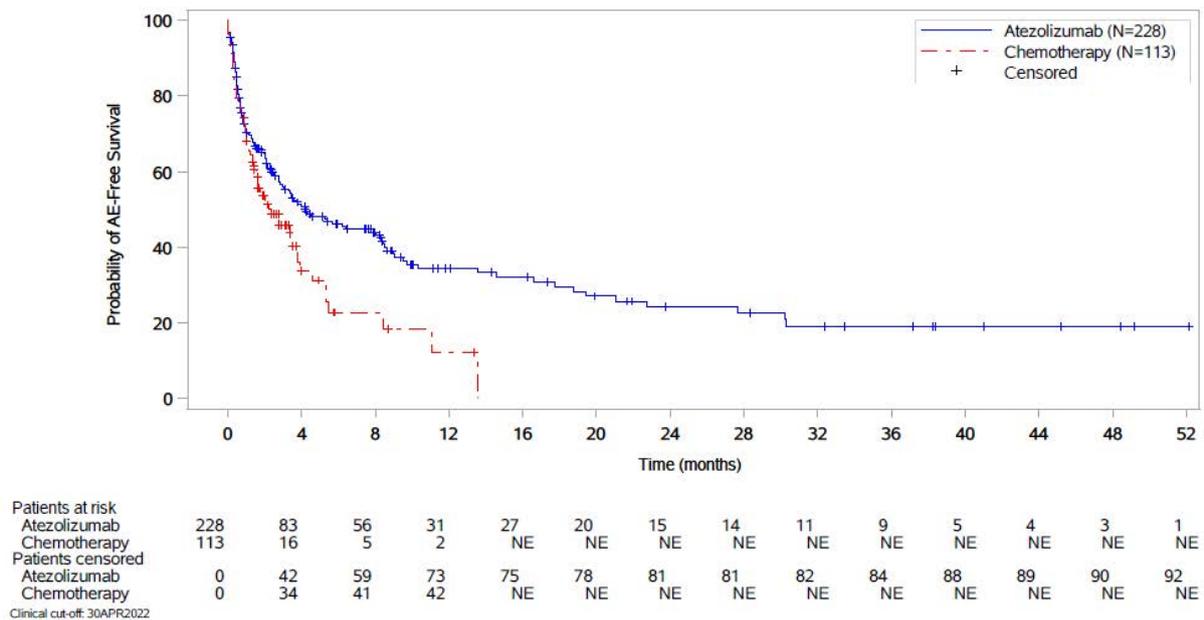


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

POPULATION: Safety Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)
ENDPOINT: Time to First Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation
STUDY: MO29872

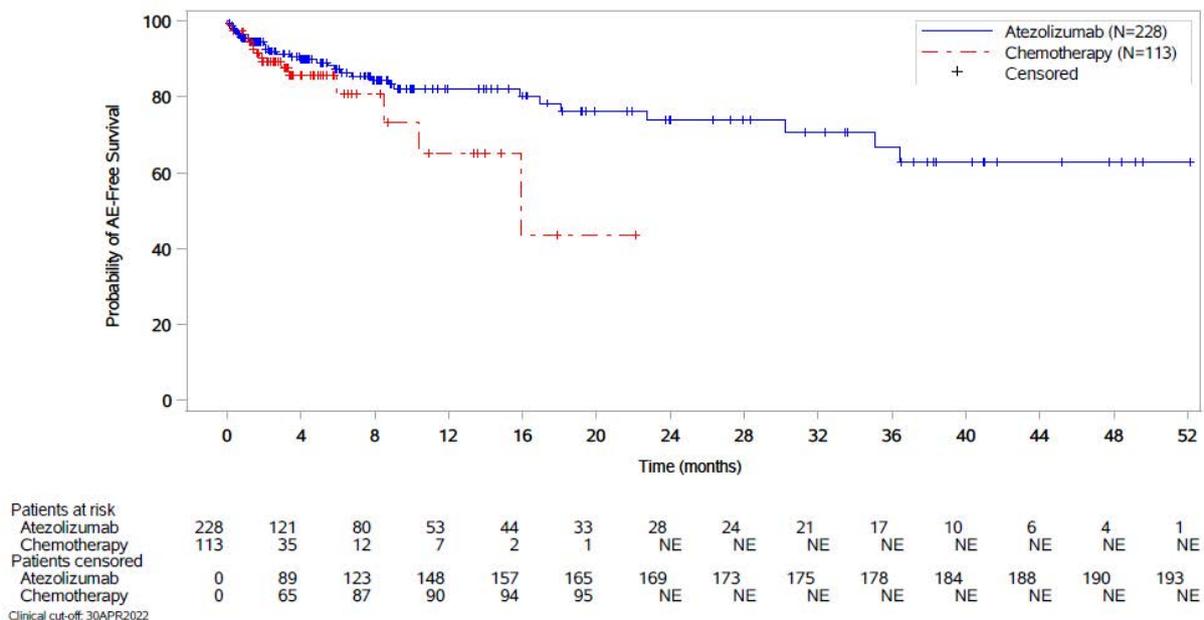


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

POPULATION: Safety Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)
ENDPOINT: Time to First Grade 3-5 Adverse Event
STUDY: MO29872
 Blood and lymphatic system disorders, Neutropenia

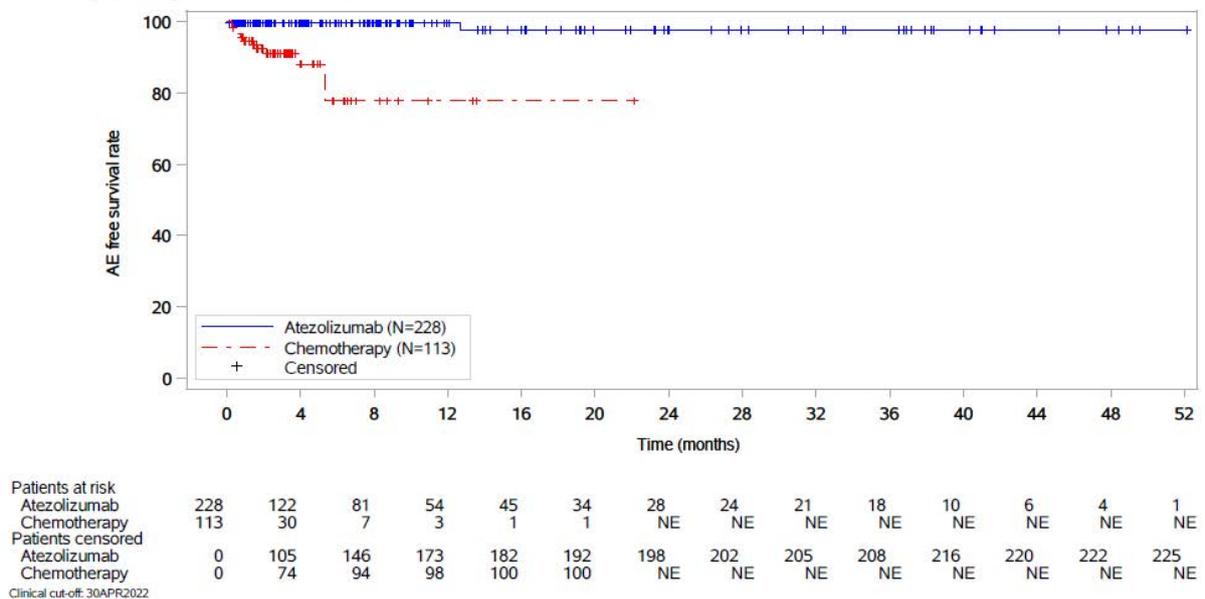


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

POPULATION: Safety Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)
ENDPOINT: Time to First Adverse Event
STUDY: MO29872
 Skin and subcutaneous tissue disorders, All

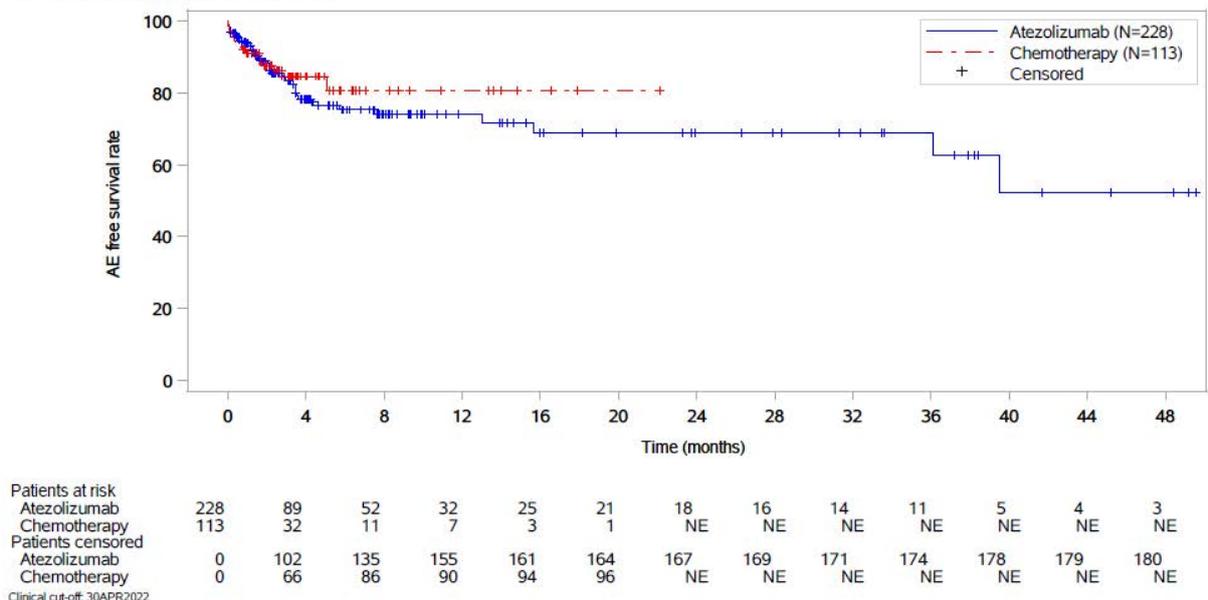


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

POPULATION: Safety Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)
 ENDPOINT: Time to First Adverse Event
 STUDY: MO29872
 Gastrointestinal disorders, All

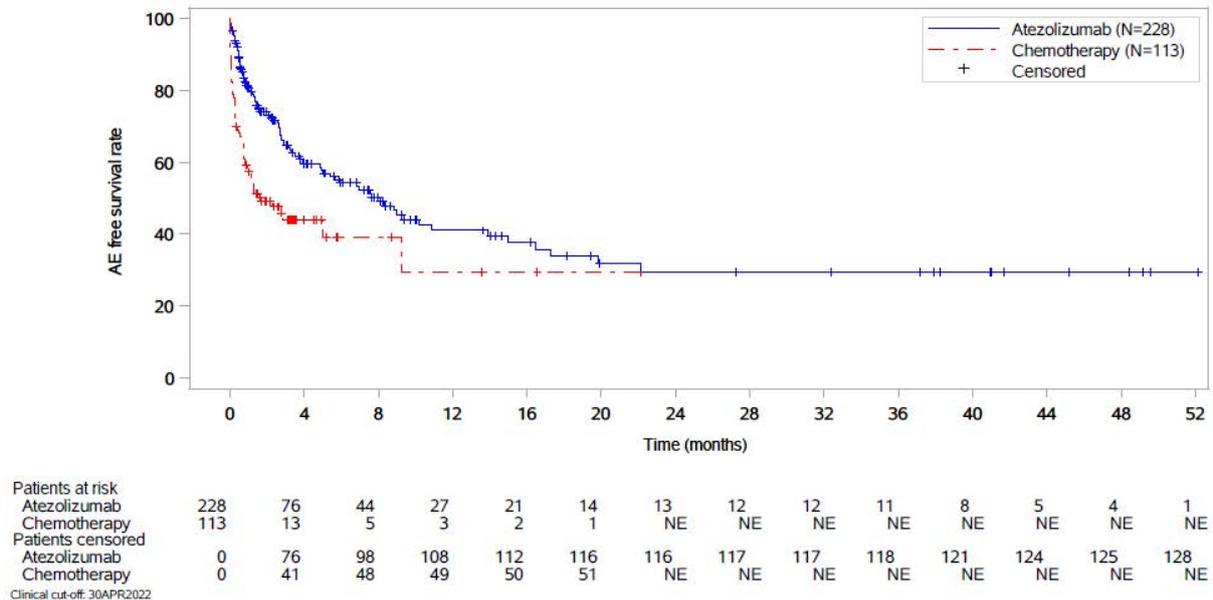


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gastrointestinale Erkrankungen (UEs) (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

A.3 Subgruppenanalysen

POPULATION: Safety Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)
 ENDPOINT: Time to First Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation
 STUDY: MO29872
 Sex, M

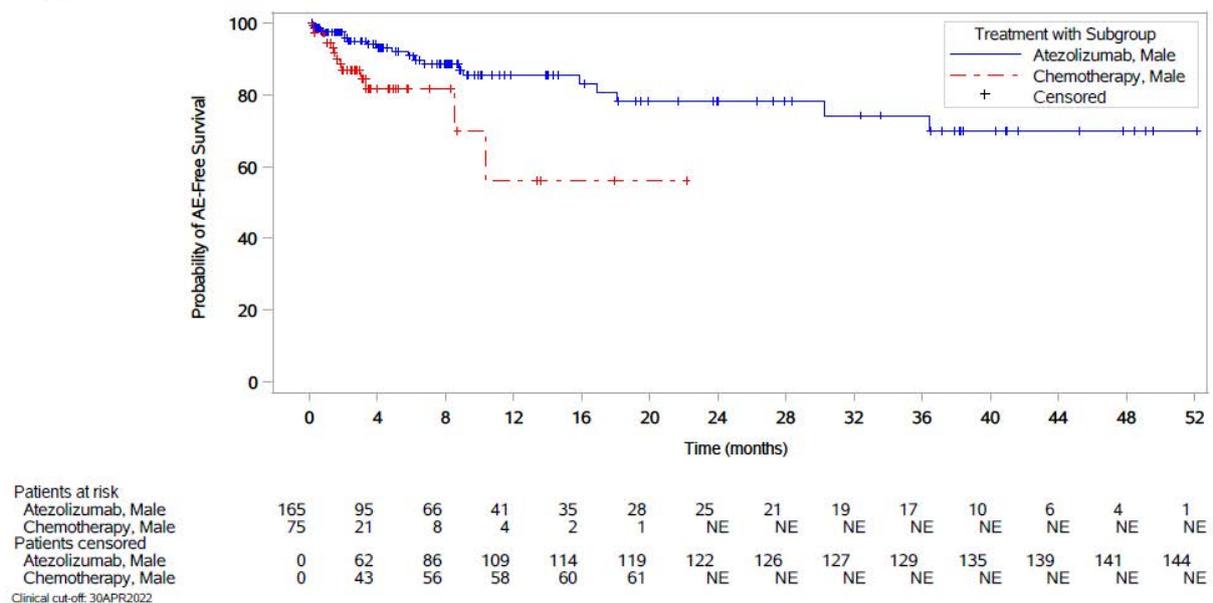
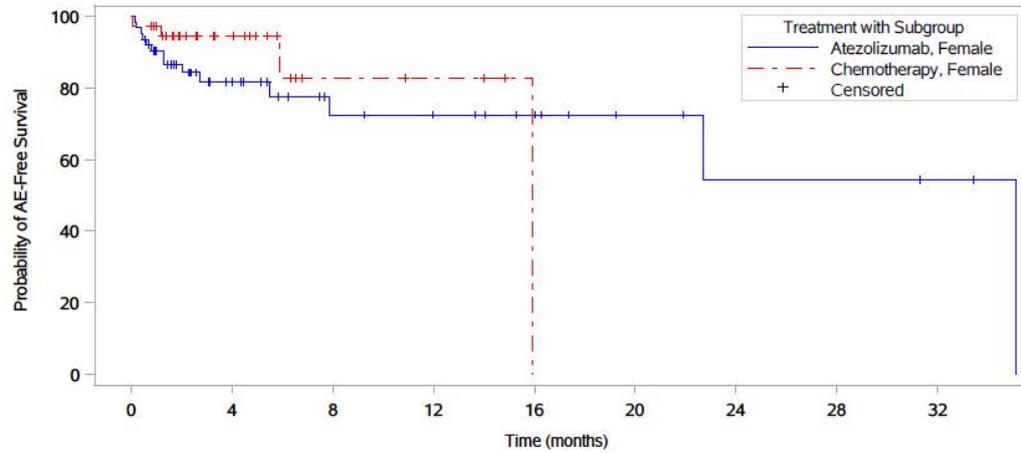


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Subgruppe: männlich (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

POPULATION: Safety Population, Platinum Ineligible Population, PDL1 status by SP263 low/negative (TPS < 50%, incl. PDL1 unknown)
 ENDPOINT: Time to First Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation
 STUDY: MO29872
 Sex, F



Patients at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Atezolizumab, Female	63	26	14	12	9	5	3	3	2
Chemotherapy, Female	38	14	4	3	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored									
Atezolizumab, Female	0	27	37	39	43	46	47	47	48
Chemotherapy, Female	0	22	31	32	NE	NE	NE	NE	NE

Clinical cut-off: 30APR2022

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Subgruppe: weiblich (Datenschnitt 30.04.2022), Fragestellung 2

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 228	Gemcitabin oder Vinorelbin N = 113
IPSOS		
Gesamtrate UEs	212 (93,0)	111 (98,2)
Blood and lymphatic system disorders	45 (19,7)	54 (47,8)
Anaemia	34 (14,9)	39 (34,5)
Leukopenia	3 (1,3)	10 (8,8)
Neutropenia	2 (0,9)	16 (14,2)
Cardiac disorders	33 (14,5)	6 (5,3)
Atrial fibrillation	12 (5,3)	3 (2,7)
Endocrine disorders	17 (7,5)	2 (1,8)
Hypothyroidism	14 (6,1)	0 (0,0)
Eye disorders	12 (5,3)	3 (2,7)
Gastrointestinal disorders	99 (43,4)	61 (54,0)
Constipation	35 (15,4)	19 (16,8)
Diarrhoea	26 (11,4)	20 (17,7)
Nausea	29 (12,7)	30 (26,5)
Vomiting	21 (9,2)	21 (18,6)
General disorders and administration site conditions	113 (49,6)	55 (48,7)
Asthenia	31 (13,6)	15 (13,3)
Fatigue	51 (22,4)	26 (23,0)
Oedema peripheral	17 (7,5)	6 (5,3)
Pyrexia	21 (9,2)	7 (6,2)
Infections and infestations	117 (51,3)	43 (38,1)
Lower respiratory tract infection	14 (6,1)	7 (6,2)
Nasopharyngitis	11 (4,8)	2 (1,8)
Pneumonia	40 (17,5)	14 (12,4)
Upper respiratory tract infection	12 (5,3)	3 (2,7)
Urinary tract infection	21 (9,2)	12 (10,6)
Injury, poisoning and procedural complications	27 (11,8)	7 (6,2)
Fall	12 (5,3)	2 (1,8)
Investigations	66 (28,9)	32 (28,3)
Blood creatinine increased	11 (4,8)	3 (2,7)
Neutrophil count decreased	1 (0,4)	12 (10,6)
Weight decreased	17 (7,5)	8 (7,1)
White blood cell count decreased	1 (0,4)	10 (8,8)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 228	Gemcitabin oder Vinorelbin N = 113
Metabolism and nutrition disorders	97 (42,5)	38 (33,6)
Decreased appetite	46 (20,2)	27 (23,9)
Hypokalaemia	15 (6,6)	2 (1,8)
Hyponatraemia	21 (9,2)	5 (4,4)
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	59 (25,9)	33 (29,2)
Arthralgia	20 (8,8)	10 (8,8)
Back pain	18 (7,9)	8 (7,1)
Nervous system disorders	47 (20,6)	22 (19,5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (4,4)	6 (5,3)
Dizziness	13 (5,7)	6 (5,3)
Psychiatric disorders	36 (15,8)	10 (8,8)
Insomnia	16 (7,0)	4 (3,5)
Renal and urinary disorders	33 (14,5)	7 (6,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	117 (51,3)	44 (38,9)
Chronic obstructive pulmonary disease	13 (5,7)	3 (2,7)
Cough	45 (19,7)	10 (8,8)
Dyspnoea	53 (23,2)	12 (10,6)
Haemoptysis	16 (7,0)	9 (8,0)
Pleural effusion	11 (4,8)	3 (2,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	45 (19,7)	16 (14,2)
Dry skin	12 (5,3)	3 (2,7)
Pruritus	19 (8,3)	3 (2,7)
Rash	22 (9,6)	4 (3,5)
Vascular disorders	30 (13,2)	11 (9,7)
Hypertension	14 (6,1)	6 (5,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 228	Gemcitabin oder Vinorelbin N = 113
IPSOS		
Gesamtrate SUEs	119 (52,2)	44 (38,9)
Blood and lymphatic system disorders	3 (1,3)	6 (5,3)
Cardiac disorders	15 (6,6)	3 (2,7)
General disorders and administration site conditions	17 (7,5)	4 (3,5)
Infections and infestations	55 (24,1)	17 (15,0)
Pneumonia	30 (13,2)	10 (8,8)
Nervous system disorders	10 (4,4)	4 (3,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	33 (14,5)	10 (8,8)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 13: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 228	Gemcitabin oder Vinorelbin N = 113
IPSOS		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	135 (59,2)	70 (61,9)
Blood and lymphatic system disorders	14 (6,1)	24 (21,2)
Anaemia	7 (3,1)	6 (5,3)
Neutropenia	2 (0,9)	12 (10,6)
Cardiac disorders	13 (5,7)	2 (1,8)
Gastrointestinal disorders	8 (3,5)	7 (6,2)
General disorders and administration site conditions	22 (9,6)	8 (7,1)
Infections and infestations	56 (24,6)	18 (15,9)
Pneumonia	28 (12,3)	11 (9,7)
Investigations	15 (6,6)	13 (11,5)
Neutrophil count decreased	0 (0)	8 (7,1)
White blood cell count decreased	0 (0)	6 (5,3)
Metabolism and nutrition disorders	32 (14,0)	8 (7,1)
Hyponatraemia	13 (5,7)	4 (3,5)
Nervous system disorders	8 (3,5)	6 (5,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	44 (19,3)	14 (12,4)
Dyspnoea	14 (6,1)	5 (4,4)
Vascular disorders	13 (5,7)	4 (3,5)
Hypertension	10 (4,4)	1 (0,9)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 228	Gemcitabin oder Vinorelbin N = 131
IPSOS		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	34 (14,9)	17 (15,0)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0,0)	2 (1,8)
Gastrointestinal disorders	2 (0,9)	2 (1,8)
Diarrhoea	0 (0,0)	2 (1,8)
Vomiting	0 (0,0)	2 (1,8)
General disorders and administration site conditions	4 (1,8)	4 (3,5)
Hepatobiliary disorders	4 (1,8)	0 (0,0)
Infections and infestations	5 (2,2)	1 (0,9)
Pneumonia	3 (1,3)	1 (0,9)
Investigations	1 (0,4)	2 (1,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (1,3)	0 (0,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,9)	0 (0,0)
Nervous system disorders	2 (0,9)	2 (1,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (3,9)	4 (3,5)
Pneumonitis	8 (3,5)	2 (1,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Kategorie immunvermittelte UEs

Tabelle 15: AESI-Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 228	Gemcitabin oder Vinorelbin N = 113
IPSOS		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	128 (55,7)	26 (23,0)
Autoimmunhämolytische Anämie	0 (0)	0 (0)
Hämophagozytische Lymphohistiocytosis	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose, Laborauffälligkeiten)	22 (9,6)	5 (4,4)
Immunvermittelte Hepatitis (Diagnose)	7 (3,1)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis (Laborauffälligkeiten)	17 (7,5)	5 (4,4)
Immunvermittelte Hyperthyreose	4 (1,8)	2 (1,8)
Immunvermittelte Hypophysitis	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte Hypothyreose	21 (9,2)	1 (0,9)
Immunvermittelte Kolitis	3 (1,3)	0 (0)
Immunvermittelte Meningoenzephalitis	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte Enzephalitis	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte Meningitis	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte Myasthenia gravis	1 (0,4)	0 (0)
Immunvermittelte Myokarditis	1 (0,4)	0 (0)
Immunvermittelte Myositis + Rhabdomyolyse	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte Myositis	0 (0)	0 (0)
Rhabdomyolyse	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	1 (0,4)	0 (0)
Immunvermittelte Nephritis	0 (0)	1 (0,9)
Immunvermittelte Pankreatitis	3 (1,3)	0 (0)
Immunvermittelte Pneumonitis	10 (4,4)	3 (2,7)
Immunvermittelte schwere kutane Reaktion	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte toxische Augenentzündung	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelte Vaskulitis	0 (0)	0 (0)
Immunvermittelter Ausschlag	33 (14,5)	9 (8,0)
Immunvermittelter Diabetes Mellitus	3 (1,3)	0 (0)
Immunvermittelltes Guillain-Barré-Syndrom	0 (0)	0 (0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,4)	0 (0)

a. Dargestellt sind die vom pU vorgelegten Operationalisierungen zu UEs von besonderem Interesse (AESI).
 b. Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 des Dossiers übernommen

Tabelle 15: AESI-Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab vs. Gemcitabin oder Vinorelbin, Fragestellung 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab N = 228	Gemcitabin oder Vinorelbin N = 113
Kategorie ^b		

AESI: UEs von besonderem Interesse; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis;
 N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
 UE: unerwünschtes Ereignis