



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Atezolizumab

Vom 19. November 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	31
4.	Verfahrensablauf.....	31
5.	Beschluss	33
6.	Anhang	47
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	47
B.	Bewertungsverfahren	57
1.	Bewertungsgrundlagen	57
2.	Bewertungsentscheidung.....	57
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
2.2	Nutzenbewertung	57
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	58
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	59
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	64
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	65
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	65
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	67
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	67
5.2	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGP	115
5.3	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	163

5.4	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	171
5.5	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	181
5.6	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	192
5.7	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	196
5.8	Stellungnahme der Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	203
5.9	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	211
D.	Anlagen	218
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	218
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	234

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq) wurde am 1. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. April 2021 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Mai 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Ein Erratum der Nutzenbewertung des IQWiGs (Version 2.0) wurde am 10. September 2021 veröffentlicht. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Atezolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

die keine EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie)
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie)
oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Atezolizumab folgende Wirkstoffe zugelassen: Bevacizumab, Cemiplimab, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Entrectinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Ipilimumab, Mitomycin, Nivolumab, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie oder Operation als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Nivolumab: Beschluss vom 3. Juni 2021
 - Ipilimumab: Beschluss vom 3. Juni 2021
 - Entrectinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 18. Februar 2021
 - Atezolizumab: Beschlüsse vom 2. April 2020
 - Pembrolizumab: Beschlüsse vom 19. September 2019
 - Pembrolizumab (PD-L1 Expression: TPS \geq 50 %): Beschluss vom 3. August 2017
 - Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
 - Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
 - Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017

Richtlinien:

Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI – Off-Label-Use, Beschluss vom 18. Oktober 2018: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegende Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Von den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In der Erstlinienbehandlung wird aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen (bzw. einem Tumor Proportion Score [TPS] von 50 %) differenziert:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Aktuelle Leitlinien empfehlen für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von \geq 50 % unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. Bei der entsprechenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab, basierend auf der Studie KEYNOTE-024, ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Beschluss vom 3. August 2017). Pembrolizumab führte hierbei zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Damit stellt die Pembrolizumab-Monotherapie einen aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Pembrolizumab ist nur für das metastasierte NSCLC mit einer PD-L1 Expression von \geq 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS \geq 50 % zugelassen.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit nicht-plattenepithelalem NSCLC mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS \geq 50 % auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet. Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund dieser Datenbasis wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und platinhaltiger Chemotherapie

derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation erachtet.

Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Daher werden diese beiden Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Als weitere Kombinationstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zugelassen. Auch für diese Kombinationstherapie lagen für die vorliegende Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Mit G-BA Beschluss vom 3. Juni 2021 konnte daher kein Zusatznutzen festgestellt werden. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.

In der Gesamtschau wird eine Monotherapie mit Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Spezifische Empfehlungen für Patientinnen und Patienten, die eine PD-L1-Expression auf $\geq 10\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen, sind in der vorliegenden Evidenz derzeit nicht enthalten. Daher werden für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 10\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen auch jene

Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen, die für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression < 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten orientieren sollte. Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ein.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 19. September 2019 auf Basis einer Meta-Analyse der beiden randomisierten, kontrollierten Studien Keynote-021G und Keynote-189 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ausgesprochen. Gegenüber Pemetrexed plus platinhaltiger Chemotherapie zeigte sich ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben, dessen Ausmaß aufgrund vorliegender Subgruppenanalysen und deren relevanter Unsicherheiten nicht quantifizierbar war. Bei der Festlegung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass eine Meta-Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien die Datenbasis für diese Teilpopulation bildet. Des Weiteren wurde von klinischen Experten im Rahmen der Nutzenbewertungen zu Atezolizumab (Beschluss vom 2. April 2020) ausgeführt, dass Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie einen weiteren Behandlungsstandard in der Versorgung darstellt. Daher sieht der G-BA auch diese Therapieoption als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % an.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel wurde für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das plattenepitheliale NSCLC ausgesprochen. Auf Basis der Studie KEYNOTE 407 zeigte sich ein Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben. Derzeit geht aus den in der Recherche und Synopse der Evidenz identifizierten Leitlinien noch keine eindeutige bzw. einhellige Empfehlung für den Einsatz der genannten

Kombinationstherapie hervor. Jedoch wird angesichts der im Rahmen des Beschlusses über die Nutzenbewertung dargelegten positiven Behandlungseffekte der Kombination aus Pembrolizumab und Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel diese für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % als eine zweckmäßige Vergleichstherapie (nur bei plattenepithelialer Histologie) angesehen.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ausgesprochen, da keine verwertbaren Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird somit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet.

Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ausgesprochen. In der Gesamtschau zeigten sich für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Nachteile bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden für die Patientinnen und Patienten als bedeutsam angesehen. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Für die Kombinationstherapie Nivolumab, Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie hat der G-BA mit Beschluss vom 3. Juni 2021 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % festgestellt. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben, welcher als deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet wurde. Dagegen wurden relevante Nachteile in den Nebenwirkungsendpunkten festgestellt, welche als bedeutsam und für die Patientinnen und Patienten als belastend gewertet wurden. In einer Abwägungsentscheidung stellten die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen den Zusatznutzen durch die Verbesserung im Gesamtüberleben nicht infrage, führten jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Da Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie eine recht neue Behandlungsoption darstellt, deren therapeutischer Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, wird diese Kombinationstherapie derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status (PS) 2) gibt es keine eindeutigen Empfehlungen in den Leitlinien. Vor dem Hintergrund des Toxizitätsprofils einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem

zu erwartenden Nutzen sollte hier eine Abwägung unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien erfolgen. Diesbezüglich wird für Patienten mit ECOG-PS 2 alternativ zur Kombinationschemotherapie eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßig angesehen.

In der Gesamtschau hat der G-BA für die Patientengruppe, deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen, die oben aufgeführten Kombinations- und Monotherapien unter Berücksichtigung der entsprechenden Klammerzusätze als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation a) legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor. Für den indirekten Vergleich schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie IMpower110 (Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) sowie die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie) ein. Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, offene Phase III-Studien. Die Erweiterungsstudie KEYNOTE-042-China zieht der pharmazeutische Unternehmer aufgrund fehlender Angaben zu den Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation nicht für den adjustierten indirekten Vergleich heran.

Studie IMPower110

In die Studie IMPower110 wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1 Expression aufwiesen und die bisher keine systemische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben.

Insgesamt wurden 572 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N= 285 Atezolizumab; N= 287 platinbasierte Chemotherapie). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Geschlecht, Histologie, ECOG Performance Status (PS) und PD-L1 Expression im Tumorgewebe (bestimmt mittels Immunhistochemie (IHC) auf Tumorzellen (TC) und tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)).

Erwachsene mit nicht-plattenepitheliales NSCLC erhielten im Vergleichsarm der Studie IMPower110 entweder Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin. Erwachsene

mit plattenepitheliales NSCLC erhielten Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin. Die Gabe der Wirkstoffe erfolgte gemäß der jeweiligen Fachinformation bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Ob die Patientinnen und Patienten vier oder sechs Zyklen der Chemotherapie erhielten, wurde vor Randomisierung durch die Prüferin bzw. den Prüfer festgelegt. Im Anschluss an die platinbasierte Chemotherapie erhielten die Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, sofern die vier bis sechs Zyklen der platinbasierten Chemotherapie abgeschlossen wurden und keine Progression auftrat. Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Best-Supportive-Care (BSC). Die Behandlung mit Atezolizumab bzw. der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im Vergleichsarm erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Tod. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichs- auf den Interventionsarm war in der IMPower110-Studie nicht erlaubt.

Die noch laufende Studie wurde in 144 Zentren in Süd- und Nord-Amerika, Europa und Asien durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst. Für die Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Interimsdatenschnitt vom 10. September 2018 herangezogen.

Zur relevanten Teilpopulation der Studie IMPower110

Für die Bewertung der vorliegenden Patientenpopulation sind nur die Patientinnen und Patienten der IMPower110-Studie von Relevanz, welche eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einen Tumor-Proportion-Score [TPS] $\geq 50\%$ aufweisen.

Grundlage für den Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMPower110 war die Bestimmung der PD-L1 Expression mit dem SP142-Test (Ventana PD-L1 Assay). Entsprechend beruht das zugelassene Anwendungsgebiet von Atezolizumab auf Daten einer Teilpopulation der Studie mit einer hohen PD-L1 Expression, die mit dem SP142-Test bestimmt wurde (Auszählung entsprechend dem Tumorzell- und Immunzell-Score (TC und IC)). Darüber hinaus wurde in der Studie IMPower110 die PD-L1 Expression des Tumorgewebes mit weiteren Tests untersucht, darunter auch mit dem 22C3-Test (Dako Commercial Ready Assay) bei 534 von 554 eingeschlossenen Erwachsenen (96 %; Auszählung entsprechend dem Tumor-Proportion-Score (TPS)).

In den Studien zu Pembrolizumab (KEYNOTE 042 und KEYNOTE 024), die in den adjustierten indirekten Vergleich miteinbezogen wurden, wurde die PD-L1 Expression mit dem 22C3-Test untersucht.

Aus der vorliegenden Evidenz und der Stellungnahme der Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass die verschiedenen Testsysteme zur Bestimmung der PD-L1 Expression unterschiedliche, nicht deckungsgleiche Patientenpopulationen mit hoher PD-L1 Expression identifizieren. Allerdings ist gemäß Zulassung von Atezolizumab und Pembrolizumab als Monotherapie kein spezifischer Test für die Bestimmung der PD-L1 Expression, sondern lediglich die Verwendung eines validierten Tests vorgeschrieben. Entsprechend hat für die Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, sofern entsprechend der Zulassung ein validierter Test für die Bestimmung der

PD-L1 Expression verwendet wurde, das konkrete Testsystem (z.B. 22C3, SP142) keine Relevanz. Die Auszählung der Zellen gemäß dem Tumor-Proportion-Score (TPS) und dem Tumorzell-Score (TC) ist identisch. Daher wird im Rahmen der Nutzenbewertung eine hohe PD-L1 Expression gemäß TPS und TC als äquivalent angesehen.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien im indirekten Vergleich zu gewährleisten, legt der pharmazeutische Unternehmer bei der Bildung der relevanten Teilpopulation der IMPower110-Studie den 22C3-Test zugrunde. Bei der Prüfung der Konkordanz des SP142- und 22C3-Tests hat sich nur eine mäßige Übereinstimmung der Tests ergeben, was eine Unsicherheit für die Studie IMPower110 darstellt. Die in den indirekten Vergleich eingeschlossene Teilpopulation der IMPower110-Studie entspricht nur zu 58 % der Patientenpopulation, für die die vorliegende Zulassung von Atezolizumab ausgesprochen wurde. In seinem Dossier konnte der pharmazeutische Unternehmer jedoch zeigen, dass die Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie IMPower110 zwischen der Zulassungspopulation und der Patientenpopulation, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurde, fast identisch sind. Daher wird die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der IMPower110-Studie für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Studie KEYNOTE 024

In die Studie KEYNOTE 024 wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1 Expression ≥ 50 % aufwiesen und die bisher keine systemische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben. Die PD-L1 Expression wurde mit dem 22C3-Test (Dako Commercial Ready Assay) erhoben.

Insgesamt wurden 305 Patientinnen und Patienten auf die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert (N= 154 Pembrolizumab, N= 151 platinbasierte Chemotherapie). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie, geografischer Region und ECOG PS.

Welche Behandlung im Vergleichsarm verabreicht wurde, wurde vor der Randomisierung durch die Prüferin bzw. den Prüfer festgelegt. Zur Auswahl standen Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin. Die Kombination mit Pemetrexed kam nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie infrage. Die Gabe der Wirkstoffe erfolgte gemäß der jeweiligen Fachinformation bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. Die platinbasierte Chemotherapie wurde für vier bis sechs Zyklen angewendet. Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie konnten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten. Nach Krankheitsprogression war in der KEYNOTE 024-Studie ein Wechsel der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm zu Pembrolizumab erlaubt.

Die in 142 Zentren in Ozeanien, Europa, Asien und Nord-Amerika durchgeführte Studie wurde 2016 abgeschlossen. Primärer Endpunkt war das Progressionsfreie Überleben. Zudem wurden als sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben, die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Für den indirekten Vergleich wird der Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse vom 09. Mai 2016 herangezogen. Da die Studie

ausschließlich Patientinnen und Patienten umfasst, die eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen haben, ist die gesamte Studienpopulation der KEYNOTE-024-Studie für den vorliegenden indirekten Vergleich relevant.

Studie KEYNOTE 042

In die Studie KEYNOTE 042 wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 $\geq 1\%$ exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt. Die PD-L1 Expression wurde mit dem 22C3-Test (Dako Commercial Ready Assay) erhoben.

Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N=637 Pembrolizumab; N= 637 platinbasierte Chemotherapie). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ECOG PS, Histologie, PD-L1 Expression und geografischer Region.

Welche Behandlung im Vergleichsarm verabreicht wurde, wurde vor der Randomisierung durch die Prüferin bzw. den Prüfer festgelegt. Zur Auswahl standen Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie infrage kam. Die Gabe der Wirkstoffe erfolgte gemäß der jeweiligen Fachinformation bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. Carboplatin wurde für vier bis sechs Zyklen angewendet. Nach mindestens vier Zyklen der platinbasierten Chemotherapie wurde für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed empfohlen. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm zum Interventionsarm war in der Studie nicht vorgesehen.

Die noch laufende Studie wird in 196 Zentren in Südamerika, Europa, Asien, Südafrika und Kanada durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden unerwünschte Ereignisse erhoben. Für den indirekten Vergleich werden die Daten der zweiten Interimsanalyse vom 26. Februar 2018 herangezogen. Die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 042 für den adjustierten indirekten Vergleich sind die Patientinnen und Patienten, die eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen aufweisen.

Zur Ähnlichkeit der Studien IMPower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im indirekten Vergleich

Aufgrund der vorliegenden Informationen werden die Patientenpopulationen sowohl zwischen den Studien IMPower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 als auch jeweils zwischen den Behandlungsarmen in den Einzelstudien als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

Bezüglich des Brückenkomparsators „platinbasierte Chemotherapie“ sind Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der konkreten Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie und den Vorgaben, für welche Patientengruppe (plattenepithelial/nicht-plattenepithelial) die einzelnen Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien eingesetzt werden können, vorhanden. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in seiner

schriftlichen Stellungnahme wurde eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei 39,8 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie IMPower110 durchgeführt. In der KEYNOTE 024 Studie erhielten 37 % der Erwachsenen eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Für die Studie KEYNOTE 042 liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Insgesamt stellen die Unterschiede bzw. fehlenden Angaben für den Brückenkomparator „platinbasierte Chemotherapie“ die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich nicht infrage, werden jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungsendpunkten berücksichtigt.

Aufgrund fehlender Angaben kann die Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer nicht untersucht werden.

Angaben zu Folgetherapien lagen für die Studie IMPower110 im Dossier nicht vor. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie in der relevanten Teilpopulation für den indirekten Vergleich analog der Zulassungspopulation bei etwa 30 % liegt. In der Studie KEYNOTE 024 lag der Anteil der Erwachsenen mit einer Folgetherapie bei 22,7 % bzw. 16,6 %. Für die Studie KEYNOTE 042 liegen keine Angaben zum Anteil der Folgetherapien für die relevante Teilpopulation vor. Daher kann aufgrund fehlender Angaben die Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Folgetherapien nicht eingeschätzt werden.

Zusammenfassend wird die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich jedoch nicht verworfen.

Zur Homogenitätsannahme

Da für Atezolizumab nur eine Studie vorliegt, ist keine Untersuchung der Homogenität möglich. Bezüglich der Studien zu Pembrolizumab wurde bei der Betrachtung des Endpunktes Gesamtüberleben keine bedeutsame Heterogenität festgestellt.

In der Gesamtschau wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

In der Studie IMPower110 wurden in der Endpunktkategorie Morbidität die Endpunkte Gesundheitszustand, anhand der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS), sowie die Symptomatik, anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LC-13, erhoben. Zu diesen Endpunkten hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie IMPower110 für den adjustierten indirekten Vergleich eingereicht.

Somit liegen für die Endpunktkategorie Morbidität keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMPower110 mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Zu diesem Endpunkt hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie IMPower110 für den adjustierten indirekten Vergleich eingereicht.

Somit liegen für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE; gesamt)

In den Studien IMPower110 und KEYNOTE 024 traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Daten aus der Studie KEYNOTE 042 liegen nicht vor. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab.

Der vorliegende Effekt im Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Zeiträumen der Studiendurchführung der Studien KEYNOTE 024 und IMPower110. Im Rahmen der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde von medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass sich das Management von Immuncheckpoint-Inhibitor-vermittelten Nebenwirkungen seit der Durchführung der KEYNOTE 024-Studie verbessert hat. Entsprechend ist unklar inwieweit UEs, die in der Pembrolizumab-Studie zum Therapieabbruch geführt haben, auch zum Zeitpunkt der IMPower110-Studie eine Therapieabbruch zur Folge gehabt hätten. Zum anderen ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Unterschiede im Brückenkomparator „platinbasierte Chemotherapie“ bezüglich der konkreten Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie und den Vorgaben, für welche Patientengruppe (platteneithelial/nicht-platteneithelial) die einzelnen Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien eingesetzt werden können. Weitere Unsicherheiten bei der Interpretation des Effektes liegen durch die niedrigen Ereigniszahlen bzw. Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von UE im Atezolizumab- und Pembrolizumab-Arm der jeweiligen Studie vor sowie durch das offene Studiendesign vor dem Hintergrund der subjektiven Erhebung des Endpunktes.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten wird der Effekt im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen abzuleiten.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Abbruch wegen UE unter Einbeziehung einer Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 vor. Die Metaanalyse bezieht sich jedoch ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC, obwohl aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren auch Daten der KEYNOTE 042-Studie zu Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialem NSCLC vorhanden sind. Da in der Metaanalyse somit nicht alle relevanten Daten vollständig berücksichtigt wurden, wird der mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegte zusätzliche adjustierter indirekte Vergleich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE nicht herangezogen.

Immunvermittelte UE

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt Immunvermittelte UE keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie IMPower110 für den indirekten Vergleich vorgelegt. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Daten für die relevante Teilpopulation der IMPower110-Studie für den indirekten Vergleich vor. Hierzu führt der pharmazeutische Unternehmer jedoch aus, dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes „immunvermittelte UE“ in den jeweiligen Studien zu Atezolizumab und Pembrolizumab ein indirekter Vergleich nicht durchführbar ist. Die Daten zu immunvermittelten UE werden als nicht verwertbar angesehen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab für die Erstlinienbehandlung Erwachsener mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen bzw. einen Tumor-Proportion-Score [TPS] ≥ 50 % aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien IMPower110 (Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) und KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 (Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) nach Bucher.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab zwischen

den Behandlungsarmen vor. Dieser Effekt ist jedoch mit zu großen Unsicherheiten behaftet und wird als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen abzuleiten.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus dem adjustierten indirekten Vergleich lässt sich insgesamt keine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens ermitteln.

Im Ergebnis stellt der G-BA somit fest, dass für Atezolizumab als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit metastasiertem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation b) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Daten für die vorliegende Patientenpopulation nach. Diese hätten jedoch bereits regulär im Dossier vorgelegt werden können, weshalb die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Daten für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq). Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie
- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Patientengruppe a)

Für diese Patientengruppe liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.

Die Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien IMPower110 (Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) und KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 (Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) nach Bucher.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied. Beim Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab zwischen den Behandlungsarmen vor. Dieser Effekt ist jedoch mit zu großen Unsicherheiten behaftet und wird als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen abzuleiten.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Patientengruppe b)

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppe

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert-Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 von 62 380 Patientinnen und Patienten herangezogen. Diese unterscheidet sich unwesentlich von der vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierten Inzidenz für 2021 von 62 583 Patientinnen und Patienten. Zudem wird alleinig die Inzidenz als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patientinnen und Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 80,3 – 82 % (50 091 – 51 152 Patientinnen und Patienten)
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IV (24 645 – 25 167 Patientinnen und Patienten)

3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % - 78,5 % der Fälle durchgeführt (18 952 – 19 756 Patientinnen und Patienten)
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8% - 89,7%^{2,3}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % – 98,0 %³. In der Summe beträgt die Anzahl 15 431 – 17 367 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.
5. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit PD-L1 hochexprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen bzw. Tumor-Proportion-Score [TPS] \geq 50 %) beträgt 28,9 % (4 460 – 5 019 Patientinnen und Patienten). Entsprechend liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $<$ 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS $<$ 50 % bei 71,1 % (10 972 – 12 348 Patientinnen und Patienten). Eine PD-L1-Expression von \geq 10 % auf Immunzellen haben 6 % der Patientinnen und Patienten⁴ (658 – 741 Patientinnen und Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben sich:
 - a) 3 940 – 4 430 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen bzw. einem Tumor-Proportion-Score [TPS] \geq 50 %
 - b) 580 - 650 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $<$ 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS $<$ 50 % und einer PD-L1 Expression \geq 10 % auf tumorinfiltrierenden Immunzellen

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

² Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib (NSCLC, adjuvant), 29.09.2021

³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), 28.10.2021

⁴ Kowanetz et al. Differential regulation of PD-L1 expression by immune and tumor cells in NSCLC and the response to treatment with atezolizumab (anti-PD-L1), Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 23; 115(43): E10119–E10126.

Für die Behandlung mit Atezolizumab als Monotherapie sind die Patientinnen und Patienten anhand der Tumor-PD-L1-Expression auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2021).

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Die empfohlene Dosierung für Atezolizumab als Monotherapie beträgt entweder 840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen. Für die Kostenberechnung werden alle gemäß Fachinformation aufgeführten Therapieschemata berücksichtigt.

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung werden beide Therapieschemata herangezogen.

Cisplatin wird je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel und Pemetrexed 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0. Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von 500 mg/m² abgestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1 Zyklen	1	26,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie</u>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,7
b) <u>Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie</u>				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)</i>				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1 Zyklen	1	52,1

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	oder				
	1 200 mg	1 200 mg	1 x 1 200 mg	17,4	17,4 x 1 200 mg
	oder				
	1 680 mg	1 680 mg	2 x 840 mg	13	26 x 840 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie</u>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
b) <u>Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie</u>					
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 375 mg	2 375 mg	1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Gemcitabin	1 250 mg/m ² =2375 mg	2375 mg	1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG-Performance-</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
<i>Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i>					
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	39	39 x 2 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg +1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg +52,1 x 10 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 907,48 €	1,77 €	162,77 €	2 742,94 €
Atezolizumab 1 200 mg	1 IFK	4 128,95 €	1,77 €	232,53 €	3 894,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 50 mg	5 ml INF	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	15 ml INF	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	60 ml INF	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cisplatin 10 mg	10 ml IFK	17,26 €	1,77 €	0,30 €	15,19 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	100ml IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Docetaxel 160 mg	8 ml IFK	1 397,36 €	1,77 €	175,44 €	1 220,15 €
Gemcitabin 200 mg	2 ml IFK	28,57 €	1,77 €	0,83 €	25,97 €
Gemcitabin 2 000 mg	20 ml IFK	193,96 €	1,77 €	8,68 €	183,51 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
nab- Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,09 €	1,77 €	52,91 €	374,41 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	303,80 €	1,77 €	13,89 €	288,14 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,59 €	1,77 €	20,86 €	427,96 €
Pembrolizumab 100 mg	4 ml IFK	3 037,06 €	1,77 €	170,17 €	2 865,12 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	279,25 €	1,77 €	12,73 €	264,75 €
Vinorelbin 10 mg	10 x 1 ml IFK	293,74 €	1,77 €	13,42 €	278,55 €
Vinorelbin 50 mg	10 x 5 ml IFK	1 424,29 €	1,77 €	67,07 €	1 355,45 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, INF = Infusionslösung, PKI = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Steuer: 1. November 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €	17,4	81,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,90 €	14,95 €	17,4	104,05 €
Cimetidin 300 mg i.v. ⁶	10 IFK x 200 mg	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	17,4	68,83 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Pemetrexed							
Dexamethason 2 x 4 mg ⁶	100 TAB 4 mg	79,27 €	1,77 €	5,40 €	72,10 €	52,2	75,27 €
Folsäure: 350 – 1 000 µg/Tag ⁷	100 x 400 µg TAB	16,21 €	0,81 €	2,36 €	13,04 €	365	47,60 € - 95,19 €
Vitamin B12 ⁶ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁷ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 19. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Atezolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 1. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2021.

Am 10. September 2021 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 2.0 vom 10. September 2021 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 1. September 2021. Durch die Änderungen in Version 2.0 wurde das Bewertungsergebnis dahingehend beeinflusst, dass mit dem Erratum auch eine Aussage zum Zusatznutzen für Patientenpopulation b) beschrieben wurde.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 12. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Oktober 2021 3. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1
Expression ≥ 50 % auf TC oder ≥ 10 % auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie)**

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 10.01.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Mai 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Beschluss vom: 19. November 2021

In Kraft getreten am: 19. November 2021

BAnz AT 24.01.2022 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. April 2021):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie)

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein Unterschied im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-69; Version 2.0) und dem Addendum (A21-133) sofern nicht anders indiziert.

Adjustierter indirekter Vergleich

- *Intervention versus Brückenkomparator: Phase III-Studie IMpower110 (GO29431)*

Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (nur nicht-plattenepithelial); Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin (nur plattenepithelial)); Datenschnitt vom 10. September 2018

Teilpopulation mit einem Tumor-Proportion-Score [TPS] ≥ 50 % bzw. einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen gemäß PD-L1 IHC 22C3-Test bezogen auf die Gesamt-Studienpopulation der IMpower110-Studie ohne ALK- oder EGFR-Aberrationen

- *zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator: Phase III-Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042*

KEYNOTE 024: Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin (nur nicht-plattenepithelial), Gemcitabin + Cisplatin oder Carboplatin, Paclitaxel + Carboplatin); Datenschnitt vom 09. Mai 2016

Es wurden nur Erwachsene mit einem Tumor-Proportion-Score [TPS] ≥ 50 % bzw. einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen gemäß PD-L1 IHC 22C3-Test in die Studie eingeschlossen.

KEYNOTE 042: Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed + Carboplatin (nur nicht-plattenepithelial), Paclitaxel + Carboplatin); Datenschnitt vom 26. Februar 2018

Teilpopulation mit einem Tumor-Proportion-Score [TPS] ≥ 50 % bzw. einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen gemäß PD-L1 IHC 22C3-Test.

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
Intervention versus Brückenkomparator					
IMpower110	134	20,2 [13,3; n. b.] 53 (39,6)	126	11,0 [8,8; 16,5] 67 (53,2)	0,57 [0,39; 0,82] 0,002 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	n. e. 44 (28,6)	151	n. e. [9,4; n. b.] 64 (42,4)	0,60 [0,41; 0,89] 0,010 ^b
KEYNOTE 042	299	20,0 [15,4; 24,9] k. A.	300	12,2 [10,4; 14,2] k. A.	0,69 [0,56; 0,85] < 0,001 ^c

Endpunkt	Atezolizumab (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamt					0,67 [0,56; 0,80] < 0,001 ^d
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator (nach Bucher): Atezolizumab versus Pembrolizumab					0,85 [0,56; 1,29] 0,449 ^e

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^f					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)					
Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^f					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)
Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^f

Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
Intervention versus Brückenkomparator					
IMpower110	134	k. A. <i>118 (88,1)</i>	114	k. A. <i>104 (91,2)</i>	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	k. A. <i>148 (96,1)</i>	150	k. A. <i>145 (96,7)</i>	-
KEYNOTE 042	299	k. A.	300	k. A.	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Intervention versus Brückenkomparator					
IMpower110	134	k. A. <i>39 (29,1)</i>	114	k. A. <i>31 (27,2)</i>	0,87 [0,54; 1,41] 0,579 ^g
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	k. A. <i>68 (44,2)</i>	150	k. A. <i>66 (44,0)</i>	1,00 [0,71; 1,41] 0,994 ^b
KEYNOTE 042	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Gesamt					-
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator (nach Bucher): Atezolizumab versus Pembrolizumab					0,87 [0,48; 1,57] 0,645 ^e
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Intervention versus Brückenkomparator					
IMpower110	134	k. A. <i>43 (32,1)</i>	114	k. A. <i>62 (54,4)</i>	0,37 [0,25; 0,56] < 0,001 ^g
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	k. A. <i>82 (53,2)</i>	150	k. A. <i>109 (72,7)</i>	0,49 [0,36; 0,66] < 0,001 ^b

Endpunkt	Atezolizumab (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
KEYNOTE 042	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator (nach Bucher): Atezolizumab versus Pembrolizumab					0,76 [0,46; 1,25] 0,282 ^e
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
Intervention vs. Brückenkomparator					
IMpower110	134	k. A. 5 (3,7)	114	k. A. 25 (21,9)	0,12 [0,05; 0,32] < 0,001 ^g
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	k. A. 14 (9,1)	150	k. A. 21 (14)	0,60 [0,31; 1,19] 0,144 ^b
KEYNOTE 042	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator (nach Bucher): Atezolizumab versus Pembrolizumab					0,20 [0,06; 0,63] 0,0007 ^e
Immunvermittelte UE					
Keine verwertbaren Daten					
<p>a HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und Baseline ECOG-PS, p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>b HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie, p-Wert aus Wald Test</p> <p>c HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie, p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>d Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)</p> <p>e Berechnung des IQWiG</p> <p>f Kein adjustierter indirekter Vergleich durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine Ergebnisse verfügbar sind.</p> <p>g HR und 95 %-KI: unstratifizierte Analyse, p-Wert aus Log-Rank-Test</p>					
Verwendete Abkürzungen:					
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

ca. 3 940 – 4 430 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

ca. 580 – 650 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Für die Behandlung mit Atezolizumab als Monotherapie sind die Patientinnen und Patienten anhand der Tumor-PD-L1-Expression auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67 766,91 € - 71 590,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	99 706,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 – 26,1	923 € - 1 853,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1 235,40 €

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67 766,91 € - 71 590,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))	
<i>Cisplatin + Docetaxel</i>	
Cisplatin	2 007,44 €
Docetaxel	21 230,61 €
Gesamt:	23 238,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € - 421,62 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>	
Cisplatin	2 007,44 € - 2 486,11 €
Gemcitabin	8 193,66 €
Gesamt:	10 201,10 € - 10 679,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € - 421,62 €
<i>Cisplatin + Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2 271,74 €
Paclitaxel	17 473,78 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt:	19 745,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	582,78 € - 675,82 €
<i>Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Cisplatin	2 007,44 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Gesamt:	11 220,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	455,34 € - 595,97 €
<i>Cisplatin + Vinorelbin</i>	
Cisplatin	2 007,44 € - 2 486,11 €
Vinorelbin	4 716,97 € - 5 686,32 €
Gesamt:	6 724,40 € - 8 172,43 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € - 421,62 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie	
<i>Carboplatin + Docetaxel</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Docetaxel	21 230,61 €
Gesamt:	29 439,93 €
<i>Carboplatin + Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Gemcitabin	8 193,66 €
Gesamt:	16 402,98 €
<i>Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Paclitaxel	17 473,78 €
Gesamt:	25 683,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,20 €
<i>Carboplatin + Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Gesamt:	17 422,62 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	126,76 € - 174,35 €
<i>Carboplatin + Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Vinorelbin	4 716,97 € - 5 686,32 €
Gesamt:	12 926,29 € - 13 895,64 €
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Carboplatin	8 209,32 €
nab-Paclitaxel	39 088,40 €
Gesamt	47 297,72 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie)	
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin</i>	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Cisplatin	2 007,44 €
Gesamt:	110 926,91 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	455,34 € - 595,97 €
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin</i>	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Carboplatin	8 209,32 €
Gesamt:	117 128,80 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	126,76 € - 174,34 €
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie)	
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Carboplatin	8 209,32 €
Paclitaxel	17 473,78 €
Gesamt:	125 389,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,20 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Carboplatin	8 209,32 €
nab-Paclitaxel	39 088,40 €
Gesamt:	147 003,90 €
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)	
Vinorelbin	7 061,89 € - 8 513,14 €
Gemcitabin	7 156,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 – 26,1	923 € - 1 853,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1 235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,2	4 228,20 €
Monotherapie Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,1	4 220,10 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Monotherapie Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	39	3 159 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Atezolizumab
(neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom,
PD-L1-Expression ≥ 50 % auf TC oder ≥ 10 % auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie)**

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 10.01.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Mai 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. April 2021):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie)

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein Unterschied im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Adjustierter indirekter Vergleich

- *Intervention versus Brückenkomparator: Phase III-Studie IMpower110 (GO29431)*

Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (nur nicht-plattenepithelial); Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin (nur plattenepithelial)); Datenschnitt vom 10. September 2018

Teilpopulation mit einem Tumor-Proportion-Score [TPS] \geq 50 % bzw. einer PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen gemäß PD-L1 IHC 22C3-Test bezogen auf die Gesamt-Studienpopulation der IMpower110-Studie ohne ALK- oder EGFR-Aberrationen

- *zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator: Phase III-Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042*

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-69; Version 2.0) und dem Addendum (A21-133), sofern nicht anders indiziert.



KEYNOTE 024: Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin (nur nicht-plattenepithelial), Gemcitabin + Cisplatin oder Carboplatin, Paclitaxel + Carboplatin); Datenschnitt vom 09. Mai 2016

Es wurden nur Erwachsene mit einem Tumor-Proportion-Score [TPS] $\geq 50\%$ bzw. einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen gemäß PD-L1 IHC 22C3-Test in die Studie eingeschlossen.

KEYNOTE 042: Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed + Carboplatin (nur nicht-plattenepithelial), Paclitaxel + Carboplatin); Datenschnitt vom 26. Februar 2018

Teilpopulation mit einem Tumor-Proportion-Score [TPS] $\geq 50\%$ bzw. einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen gemäß PD-L1 IHC 22C3-Test.

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
Intervention versus Brückenkomparator					
IMpower110	134	20,2 [13,3; n. b.] 53 (39,6)	126	11,0 [8,8; 16,5] 67 (53,2)	0,57 [0,39; 0,82] 0,002 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	n. e. 44 (28,6)	151	n. e. [9,4; n. b.] 64 (42,4)	0,60 [0,41; 0,89] 0,010 ^b
KEYNOTE 042	299	20,0 [15,4; 24,9] k. A.	300	12,2 [10,4; 14,2] k. A.	0,69 [0,56; 0,85] < 0,001 ^c
Gesamt					0,67 [0,56; 0,80] < 0,001 ^d
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator (nach Bucher): Atezolizumab versus Pembrolizumab					0,85 [0,56; 1,29] 0,449 ^e

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^f					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)					
Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^f					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)					
Es liegen keine bewertbaren Daten vor. ^f					



Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
Intervention versus Brückenkomparator					
IMpower110	134	k. A. 118 (88,1)	114	k. A. 104 (91,2)	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	k. A. 148 (96,1)	150	k. A. 145 (96,7)	–
KEYNOTE 042	299	k. A.	300	k. A.	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Intervention versus Brückenkomparator					
IMpower110	134	k. A. 39 (29,1)	114	k. A. 31 (27,2)	0,87 [0,54; 1,41] 0,579 ^g
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	k. A. 68 (44,2)	150	k. A. 66 (44,0)	1,00 [0,71; 1,41] 0,994 ^b
KEYNOTE 042	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Gesamt					
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator (nach Bucher): Atezolizumab versus Pembrolizumab					0,87 [0,48; 1,57] 0,645 ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Intervention versus Brückenkomparator					
IMpower110	134	k. A. 43 (32,1)	114	k. A. 62 (54,4)	0,37 [0,25; 0,56] < 0,001 ^g
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	k. A. 82 (53,2)	150	k. A. 109 (72,7)	0,49 [0,36; 0,66] < 0,001 ^b
KEYNOTE 042	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator (nach Bucher): Atezolizumab versus Pembrolizumab					0,76 [0,46; 1,25] 0,282 ^g
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
Intervention vs. Brückenkomparator					
IMpower110	134	k. A. 5 (3,7)	114	k. A. 25 (21,9)	0,12 [0,05; 0,32] < 0,001 ^g
Zweckmäßige Vergleichstherapie versus Brückenkomparator					
KEYNOTE 024	154	k. A. 14 (9,1)	150	k. A. 21 (14)	0,60 [0,31; 1,19] 0,144 ^b



Endpunkt	Atezolizumab (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 042	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator (nach Bucher): Atezolizumab versus Pembrolizumab					0,20 [0,06; 0,63] 0,0007 ^e

Immunvermittelte UE

Keine verwertbaren Daten

- a HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und Baseline ECOG-PS, p-Wert aus Log-Rank-Test
- b HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie, p-Wert aus Wald Test
- c HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie, p-Wert aus Log-Rank-Test
- d Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)
- e Berechnung des IQWiG
- f Kein adjustierter indirekter Vergleich durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine Ergebnisse verfügbar sind.
- g HR und 95 %-KI: unstratifizierte Analyse, p-Wert aus Log-Rank-Test

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie
ca. 3 940 bis 4 430 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie
ca. 580 bis 650 Patientinnen und Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Für die Behandlung mit Atezolizumab als Monotherapie sind die Patientinnen und Patienten anhand der Tumor-PD-L1-Expression auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde.

Entsprechend den Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67 766,91 € – 71 590,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	99 706,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 – 26,1	923 € – 1 853,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € – 1 235,40 €

- b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; Erstlinie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67 766,91 € – 71 590,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie))	
<i>Cisplatin + Docetaxel</i>	
Cisplatin	2 007,44 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Docetaxel	21 230,61 €
Gesamt:	23 238,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € – 421,62 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>	
Cisplatin	2 007,44 € – 2 486,11 €
Gemcitabin	8 193,66 €
Gesamt:	10 201,10 € – 10 679,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € – 421,62 €
<i>Cisplatin + Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2 271,74 €
Paclitaxel	17 473,78 €
Gesamt:	19 745,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	582,78 € – 675,82 €
<i>Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Cisplatin	2 007,44 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Gesamt:	11 220,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	455,34 € – 595,97 €
<i>Cisplatin + Vinorelbin</i>	
Cisplatin	2 007,44 € – 2 486,11 €
Vinorelbin	4 716,97 € – 5 686,32 €
Gesamt:	6 724,40 € – 8 172,43 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € – 421,62 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie	
<i>Carboplatin + Docetaxel</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Docetaxel	21 230,61 €
Gesamt:	29 439,93 €
<i>Carboplatin + Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Gemcitabin	8 193,66 €
Gesamt:	16 402,98 €
<i>Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Paclitaxel	17 473,78 €
Gesamt:	25 683,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,20 €
<i>Carboplatin + Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Gesamt:	17 422,62 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	126,76 € – 174,35 €
<i>Carboplatin + Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Vinorelbin	4 716,97 € – 5 686,32 €
Gesamt:	12 926,29 € – 13 895,64 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient				
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	8 209,32 €				
nab-Paclitaxel	39 088,40 €				
Gesamt	47 297,72 €				
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-platteneithelialer Histologie)					
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin</i>					
Pembrolizumab	99 706,18 €				
Pemetrexed	9 213,30 €				
Cisplatin	2 007,44 €				
Gesamt:	110 926,91 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	455,34 € – 595,97 €				
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin</i>					
Pembrolizumab	99 706,18 €				
Pemetrexed	9 213,30 €				
Carboplatin	8 209,32 €				
Gesamt:	117 128,80 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	126,76 € – 174,34 €				
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit platteneithelialer Histologie)					
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>					
Pembrolizumab	99 706,18 €				
Carboplatin	8 209,32 €				
Paclitaxel	17 473,78 €				
Gesamt:	125 389,28 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,20 €				
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>					
Pembrolizumab	99 706,18 €				
Carboplatin	8 209,32 €				
nab-Paclitaxel	39 088,40 €				
Gesamt:	147 003,90 €				
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)					
Vinorelbin	7 061,89 € – 8 513,14 €				
Gemcitabin	7 156,89 €				
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 – 26,1	923 € – 1 853,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € – 1 235,40 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,2	4 228,20 €
Monotherapie Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	52,1	4 220,10 €
Monotherapie Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	39	3 159 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Atezolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Oktober 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression \geq 50 % auf TC oder \geq 10 % auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Atezolizumab
- **Handelsname:** Tecentriq
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

⚠ **Patientengruppe „b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von \geq 1 % und $<$ 50% (PD-L1-Expression), und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinie“ wurde in der IQWiG-Dossierbewertung nicht abgebildet. Eine Aktualisierung der IQWiG- Dossierbewertung wird erwartet.**

⚠ **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**
Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-671)

Modul 1

(pdf 380,21 kB)

Modul 2

(pdf 657,26 kB)

Modul 3

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/694/>

01.09.2021 - Seite 1 von 5

Modul 4

(pdf 164,40 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 9,69 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq)

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

b) Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 1 % und < 50 % (PD-L1-Expression), und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)
oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

Stand der Information: März 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzino Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,33 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2021
 - Mündliche Anhörung: 11.10.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atezolizumab - 2021-06-01-D-671*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.10.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2020 (Verfahren abgeschlossen)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Oktober 2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Atezolizumab

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	22.09.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	15.09.2021
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.09.2021
Eisai GmbH	21.09.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.09.2021
Novartis Pharma GmbH	22.09.2021
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.09.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2021
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) *	23.09.2021

*verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Hr. Hildebrandt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Sibbe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Hell	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Hieke-Schulz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Scheel	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)						
Hr. Prof. Dr. Huber	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. PD Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						

Hr. Dr. Henschel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Urbisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Niemann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Lampert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Eisai GmbH						
Fr. Dr. Hüber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Schneider	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Pinilla Isabela	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Pointner	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Zehaczek	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Handrock	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Ulbrich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Friedrich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Fr. Meyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. September 2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq® zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen oder ≥ 10 % bei tumorin-filtrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und keine EGFR-Mutationen oder ALK-positives NSCLC haben. (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-671) IQWiG-Bericht – Nr. 1193, Dossierbewertung A21-69, Version 2.0, 10.09.2021
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) betrifft Frauen und Männer. Im Folgenden werden die Termini Patient bzw. Patienten geschlechtsneutral verwendet.</p> <p>Das neue Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq®) bezieht sich auf die Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem PD-L1 hochexprimierendem NSCLC, die keine EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) - Mutationen oder ein ALK (Anaplastische Lymphomkinase) - positives NSCLC haben.</p> <p>Unbehandelt ist die Prognose des metastasierten NSCLC mit einer mittleren Überlebenszeit von sieben Monaten ungünstig (1). Laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) betragen die gemittelten relativen 5-Jahres-Überlebensraten nur 15 % für betroffene Männer und 21 % für betroffene Frauen (1). Mehr als 50 % der Patienten mit NSCLC befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (2, 3).</p> <p>Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Atezolizumab werden mit palliativer Zielsetzung behandelt. Therapiebedingte Nebenwirkungen können die Betroffenen zusätzlich zu tumorbedingten Symptomen stark beeinträchtigen, zum Abbruch der Therapie führen und damit unter Umständen zur Progression der Erkrankung beitragen.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteile für die Monotherapie mit dem Programmed death-ligand 1 (PD-L1)-Inhibitor Atezolizumab gegenüber Chemotherapie im Gesamtüberleben und in der Verträglichkeit, insbesondere für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE), zeigten sich bereits bei mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten mit NSCLC (4).</p> <p>Mit der aktuellen Zulassung steht Atezolizumab als Monotherapie nun auch für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen als eine neue Therapieoption mit hoher Wirksamkeit und optimierter Verträglichkeit zur Verfügung.</p> <p>Die Zulassung für Atezolizumab im neuen Anwendungsgebiet basiert auf den Ergebnissen der Studie IMpower110. Atezolizumab erreichte hier gegenüber Platin-basierter Chemotherapie bei Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem NSCLC eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,40; 0,89]; p = 0,0106), eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p = 0,0070), Verbesserungen der objektiven Ansprechrates (ORR) (RR [95 %-KI]: 1,34 [0,90; 1,99]; p = 0,1450) und Dauer des objektiven Ansprechens (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,17; 0,80]; p = 0,0096) bei unveränderten, z.T. besseren patientenberichteten Ereignissen zu Morbidität und Lebensqualität (signifikante Vorteile für Alopezie, körperliche Funktion) und bei besserer Verträglichkeit (signifikante</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteile für Patienten mit UE jeglichen Grades, UE Grad 1/2, schweren UE (UE ≥ Grad 3), sowie Therapieabbruch aufgrund UE).</p> <p>Der Zusatznutzen der Therapie mit Atezolizumab gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Pembrolizumab wird über die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 abgeleitet.</p> <p>Gegenüber der zVT Pembrolizumab zeigt sich im Gesamtüberleben ein vergleichbarer Nutzen für die Patienten. In der Kategorie Nebenwirkungen weist Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab mit einem statistisch signifikanten Vorteil bei Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE sowie numerischen Vorteilen bei den Endpunkten Patienten mit UE jeglichen Grades, schweren UE (UE ≥ Grad 3) und schwerwiegenden UE (SUE) insgesamt eine bessere Verträglichkeit auf.</p> <p>In der Gesamtschau leitet Roche daraus für erwachsene Patienten in Erstlinienbehandlung mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC, ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, für die Monotherapie mit Atezolizumab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT Pembrolizumab ab.</p>	<p>In der Erstlinienbehandlung wird aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen (bzw. einem Tumor Proportion Score [TPS] von 50 %) differenziert.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Roche begrüßt, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Nutzenbewertung vom 10.09.2021 den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab grundsätzlich anerkennt (5). Das IQWiG bestätigt, dass die 3 Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein sehr ähnliches Studiendesign aufweisen, und auch die Patientenpopulationen hinreichend vergleichbar sind. Auch die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich werden nicht grundsätzlich infrage gestellt. Ebenso wird aufgrund der nahezu identischen Ergebnisse zwischen den Populationen mit hoher PD-L1-Expression gemäß SP142-Assay und gemäß 22C3-Assay im Gesamtüberleben die von Roche vorgelegte Teilpopulation der Studie IMpower110 für den indirekten Vergleich herangezogen. Allerdings bewertet das IQWiG die Ergebnisse für die Endpunkte Patienten mit UE jeglichen Grades, SUE, schweren UE (UE ≥ Grad 3) und Therapieabbruch aufgrund UE als nicht ausreichend ergebnissicher und lässt diese daher nicht in den indirekten Vergleich einfließen. Den Vorteilen, die Atezolizumab den Patienten in der Verträglichkeit bietet, werden aus Sicht von Roche damit nicht ausreichend Rechnung getragen. Dazu wird im Folgenden detailliert Stellung genommen.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab für die Erstlinienbehandlung Erwachsener mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen bzw. einen Tumor-Proportion-Score [TPS] ≥ 50 % aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien IMPower110 (Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) und KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 (Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) nach Bucher.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Atezolizumab zwischen den Behandlungsarmen vor. Dieser Effekt ist jedoch mit zu großen Unsicherheiten behaftet und wird als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus dem adjustierten indirekten Vergleich lässt sich insgesamt keine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ermitteln.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA somit fest, dass für Atezolizumab als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit metastasiertem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Für Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Daten für die vorliegende Patientenpopulation nach. Diese hätten jedoch bereits regulär im Dossier vorgelegt werden können, weshalb die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Daten für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inhaltsverzeichnis der Stellungnahme</p> <p>Diese Stellungnahme adressiert mehrere Punkte aus dem IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung von Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC), die aus Sicht der Roche Pharma AG durch den G-BA in seiner finalen Entscheidung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Hierbei handelt es sich um:</p> <p>1) Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen</p> <p>a) Berücksichtigung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen</p> <p>i) Effektgröße</p> <p>ii) Indirekter Vergleich von Atezolizumab gegen Pembrolizumab in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen unter Heranziehung der Studie IMpower110 und einer Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC)</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>iii) Erhaltungstherapie b) Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse 2) Patientenpopulation B: Patienten mit TC3 oder IC3 und einem Tumor Proportion Score (TPS) von < 50 % (PD-L1-Expression) 3) Aus Transparenzgründen nachgereichte Daten</p>	
	<p>1) Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen</p> <p>Hinweise darauf, dass sich Programmed death-1 (PD-1)- und PD-L1-Inhibitoren in ihren Sicherheitsprofilen unterscheiden, gibt es aus mehreren systematischen Analysen (6–10). Unter der Therapie mit PD-1-Inhibitoren scheinen z.B. Pneumonitiden häufiger aufzutreten als unter der Therapie mit PD-L1-Inhibitoren (7). Pneumonitiden stellen für Patienten mit NSCLC besonders relevante unerwünschte Ereignisse dar. Nach einer großen Metaanalyse zu therapiebedingten unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit PD-1 und PD-L1-Inhibitoren waren sie mit 28 % die mit Abstand häufigste therapiebedingte Todesursache (10).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die von Roche vorgelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs unterstützen das Bild aus den systematischen Analysen. Bei keinem Verträglichkeitsendpunkt zeigen sich Nachteile für die Therapie mit Atezolizumab gegenüber der mit Pembrolizumab. Es liegen numerische Vorteile in den HR für die Therapie mit Atezolizumab bei Patienten mit UE jeglichen Grades (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,53; 1,10]), schweren UE (UE ≥ Grad 3) (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,46; 1,25]) und SUE (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,48; 1,57]) vor. Das Risiko für Patienten, ihre Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abzubrechen, ist unter Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab deutlich und statistisch signifikant um 80 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,06; 0,63]). Dieser Unterschied entspricht aus Sicht von Roche einer sehr hohen Effektgröße (siehe Tabelle 2) (11).</p> <p>Die Gründe (auf Preferred Terms (PT)-Ebene) für einen Therapieabbruch aufgrund eines UE, die in Zusammenhang zur Therapie standen, waren unter Atezolizumab neben zwei Untersuchungen (Alanin-Aminotransferase erhöht und Leberfunktionstest abnormal) ein Fall einer</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zu Erwachsenen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen bzw. einen Tumor-Proportion-Score [TPS] ≥ 50 % aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich im</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arthralgie und ein Fall einer Pneumonitis. Nicht-Therapie-assoziiert war ein Fall einer Sepsis.</p> <p>Unter der Therapie mit Pembrolizumab waren die SOC (System Organ Class) mit den meisten UE, die zum Therapieabbruch führten, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (6 Patienten), „Untersuchungen“ (2 Patienten) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (2 Patienten). Auf PT - Ebene liegen nur für die mit der Pembrolizumabtherapie assoziierten UE, die zum Therapieabbruch führten, Informationen vor (12). Neben den UE Alanin-Aminotransferase erhöht, Erbrechen, Fatigue, plötzlicher Tod und Transaminasen erhöht (jeweils 1 Patient) führte Pembrolizumab besonders häufig durch Pneumonitiden zum Abbruch der Therapie (6 Patienten).</p>	<p>adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab.</p> <p>Der vorliegende Effekt im Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Zeiträumen der Studiendurchführung der Studien KEYNOTE 024 und IMPower110. Im Rahmen der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde von medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass sich das Management von Immuncheckpoint-Inhibitor-vermittelten Nebenwirkungen seit der Durchführung der KEYNOTE 024-Studie verbessert hat. Entsprechend ist unklar inwieweit UEs, die in der Pembrolizumab-Studie zum Therapieabbruch geführt haben, auch zum Zeitpunkt der IMPower110-Studie eine Therapieabbruch zur Folge gehabt hätten. Zum anderen ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Unterschiede im Brückenkomparator „platinbasierte Chemotherapie“ bezüglich der konkreten Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie und den Vorgaben, für welche</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientengruppe (plattenepithelial/nicht-plattenepithelial) die einzelnen Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien eingesetzt werden können. Weitere Unsicherheiten bei der Interpretation des Effektes liegen durch die niedrigen Ereigniszahlen bzw. Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von UE im Atezolizumab- und Pembrolizumab-Arm der jeweiligen Studie vor sowie durch das offene Studiendesign vor dem Hintergrund der subjektiven Erhebung des Endpunktes.</p> <p>Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten wird der Effekt im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen abzuleiten.</p>
S. 48 Tab 13, S. 57 Tab. 16;	<p>a) Berücksichtigung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.58 Z. 11ff S. 36, Z. 29ff S. 55, Z. 30f; S. 58, Z. 13ff S. 10, Z. 2f S. 29, Z. 30ff S. 35, Tab.8, S. 36, Z. 29ff</p>	<p>Nach Auffassung des IQWiG liegen für den indirekten Vergleich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine verwertbaren Daten vor. Mit der Begründung einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den von Roche für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 für die Endpunkte Patienten mit UE jeglichen Grades, SUE, schweren UE (UE ≥ Grad 3) und Therapieabbruch aufgrund UE wird seitens IQWiG daher kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.</p> <p>Es wird ausgeführt, dass falls auf einer Kante eines indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliege und Ergebnisse einzelner Studien ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen, bestehe nicht die zur Durchführung eines adjustierten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit.</p> <p>Das IQWiG führt zusätzlich mehrfach an, dass Unterschiede in den Erhaltungstherapien in den Brückenarmen vorlägen, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu Nebenwirkungen zu berücksichtigen seien.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Roche:</u></p> <p>Nach Auffassung von Roche sind die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen aus dem indirekten Vergleich auf Basis der Studien IMpower110 und KEYNOTE 024, trotz des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab zu berücksichtigen. Durch das Nicht-Heranziehen dieser Daten wird aus Sicht von Roche klinisch relevante Evidenz nicht berücksichtigt. Darüber hinaus sieht Roche aufgrund einer sehr hohen, Effektgröße im Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit zur Berücksichtigung im indirekten Vergleich gegeben. Diese wird mit weiteren vorgelegten Daten noch unterstützt.</p> <p>i. Effektgröße</p> <p>Für die Studie KEYNOTE 042 wurden keine Ergebnisse zur Verträglichkeit für die gesamte Teilpopulation von Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC berichtet. Roche</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>standen daher für einen adjustierten indirekten Vergleich nur Daten für Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem NSCLC aus der Studie KEYNOTE 024 zur Verfügung. Daher konnte für alle Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC ein indirekter Vergleich der Verträglichkeit mit der Studie IMpower110 nur gegenüber der Studie KEYNOTE 024 durchgeführt werden.</p> <p>Sofern die geschätzten Effekte hinreichend groß sind, können auch indirekte Vergleiche mit nur einer Studie auf jeder Seite und hohem endpunktspezifischem Verzerrungspotential interpretiert werden, da davon ausgegangen werden kann, dass eine hohe Effektgröße nicht allein durch Störgrößen hervorgerufen werden kann. In der aktuellen Bewertung zu Enzalutamid leitet das IQWiG eine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt SUE ab (13). Wegen sehr großen Effektschätzungen geht das IQWiG dort nicht davon aus, dass der Vorteil im adjustierten indirekten Vergleich durch potenzielle Verzerrungen vollständig in Frage gestellt wird.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE liegt sowohl in der Studie IMpower110 (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,05; 0,32]; $p < 0,0001$) als auch im adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab mit der Studie KEYNOTE 024 (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,06; 0,63]) jeweils ein sehr großer Effekt vor. Ein Effekt in dieser Größenordnung lässt sich aus Sicht von Roche nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklären. Entsprechend geht Roche von einer ausreichend hohen qualitativen Ergebnissicherheit aus, um den vorliegenden Effekt auch im indirekten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab interpretieren zu können. Roche begrüßt daher die Einbeziehung der Verträglichkeitsendpunkte aus einem adjustierten indirekten Vergleich auf Basis jeweils einer Studie pro Seite des indirekten Vergleichs im aktuellen Beschluss zu Nivolumab/Verfahren A21-106 (14).</p> <p>Diese Position wird durch eine weitere Analyse unterstützt, die im Folgenden beschrieben wird.</p>	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Abbruch wegen UE</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ii. Indirekter Vergleich von Atezolizumab gegen Pembrolizumab in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen unter Heranziehung der Studie IMpower110 und einer Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC</p> <p>In der für den adjustierten indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation der Studie IMpower110 wiesen 70 % der Patienten, in der KEYNOTE 024 82 % und in der KEYNOTE 042 62 % der Patienten einen Tumor nicht-plattenepithelialer Histologie auf. Um die Kritik des IQWiG hinsichtlich der Sicherheit der Ergebnisse aufgrund des adjustierten indirekten Vergleichs der Studie IMpower110 mit nur einer weiteren Studie zu adressieren, hat Roche eine im Nutzendossier zu Pembrolizumab vorliegende Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, die Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC (TPC Survey</p>	<p>unter Einbeziehung einer Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 vor. Die Metaanalyse bezieht sich jedoch ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC, obwohl aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren auch Daten der KEYNOTE 042-Studie zu Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale NSCLC vorhanden sind. Da in der Metaanalyse somit nicht alle relevanten Daten vollständig berücksichtigt wurden, wird der mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegte zusätzliche adjustierter indirekte Vergleich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Population)¹ einschloss, für einen weiteren adjustierten indirekten Vergleich herangezogen (15).</p> <p>Die Patientencharakteristika der für diesen adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Populationen mit nicht-plattenepithelialer Histologie sind hinreichend vergleichbar (16).</p> <p>Die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs sind konsistent zu den im Dossier zu Atezolizumab bereits dargestellten und zuvor beschriebenen Ergebnissen. Für alle Endpunkte liegen die Punktschätzer der HR unter 1. Es zeigen sich numerische Vorteile für die Therapie mit Atezolizumab bei Patienten mit UE jeglichen Grades (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,54; 1,24]) und SUE (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,32; 1,17]) sowie signifikante Vorteile für schwere UE (UE ≥ Grad 3) (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,27; 0,85]) und Therapieabbruch aufgrund UE (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,07; 0,66]). Dabei entspricht die hohe Effektgröße im Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE für die Therapie mit Atezolizumab</p>	

¹ TPC (Treatment of Physician's Choice) Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042: Von IQWiG und G-BA zur Bewertung herangezogene TPC Survey Population

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>gegenüber der Therapie mit Pembrolizumab der im Dossier für den Vergleich der Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 für die gesamte Population der Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS \geq 50 %, 22C3) NSCLC berechneten Effektgröße (siehe Tabelle 2).</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte aus RCT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp (WT; TPS \geq 50 %, 22C3) NSCLC-SAF, Nicht-plattenepitheliale Histologie</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Studie</th> <th style="width: 20%;">Prüfarm</th> <th style="width: 20%;">Platin-basierte Chemotherapie</th> <th style="width: 40%;">Behandlungseffekt</th> </tr> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>HR [95 %-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Patienten mit UE</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td>IMpower110^d</td> <td>88/100 (88,0)</td> <td>72/79 (91,1)</td> <td>HR^a: 0,55 [0,39; 0,77]; p^b = 0,0004</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Prüfarm	Platin-basierte Chemotherapie	Behandlungseffekt	Endpunkt	n/N (%)	n/N (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert	Patienten mit UE				Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie				IMpower110^d	88/100 (88,0)	72/79 (91,1)	HR ^a : 0,55 [0,39; 0,77]; p ^b = 0,0004	
Studie	Prüfarm	Platin-basierte Chemotherapie	Behandlungseffekt																			
Endpunkt	n/N (%)	n/N (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert																			
Patienten mit UE																						
Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie																						
IMpower110^d	88/100 (88,0)	72/79 (91,1)	HR ^a : 0,55 [0,39; 0,77]; p ^b = 0,0004																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<table border="1"> <tr> <td colspan="4">Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td>Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f</td> <td>160/165 (97,0)</td> <td>148/152 (97,4)</td> <td>HR^c: 0,67 [0,53; 0,84]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Patienten mit schweren UE (UE ≥ Grad 3)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td>IMpower110^d</td> <td>30/100 (30,0)</td> <td>42/79 (53,2)</td> <td>HR^a: 0,36 [0,22; 0,59]; p^b < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td>Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f</td> <td>88/165 (53,3)</td> <td>92/152 (60,5)</td> <td>HR^c: 0,75 [0,56; 1,00]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Patienten mit SUE</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td>IMpower110^d</td> <td>32/100 (32,0)</td> <td>22/79 (27,8)</td> <td>HR^a: 0,96 [0,55; 1,65]; p^b = 0,8714</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td>Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f</td> <td>80/165 (48,5)</td> <td>50/152 (32,9)</td> <td>HR^c: 1,57 [1,10; 2,23]</td> </tr> </table>	Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie				Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f	160/165 (97,0)	148/152 (97,4)	HR ^c : 0,67 [0,53; 0,84]	Patienten mit schweren UE (UE ≥ Grad 3)				Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie				IMpower110^d	30/100 (30,0)	42/79 (53,2)	HR ^a : 0,36 [0,22; 0,59]; p ^b < 0,0001	Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie				Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f	88/165 (53,3)	92/152 (60,5)	HR ^c : 0,75 [0,56; 1,00]	Patienten mit SUE				Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie				IMpower110^d	32/100 (32,0)	22/79 (27,8)	HR ^a : 0,96 [0,55; 1,65]; p ^b = 0,8714	Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie				Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f	80/165 (48,5)	50/152 (32,9)	HR ^c : 1,57 [1,10; 2,23]	
Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie																																																		
Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f	160/165 (97,0)	148/152 (97,4)	HR ^c : 0,67 [0,53; 0,84]																																															
Patienten mit schweren UE (UE ≥ Grad 3)																																																		
Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie																																																		
IMpower110^d	30/100 (30,0)	42/79 (53,2)	HR ^a : 0,36 [0,22; 0,59]; p ^b < 0,0001																																															
Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie																																																		
Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f	88/165 (53,3)	92/152 (60,5)	HR ^c : 0,75 [0,56; 1,00]																																															
Patienten mit SUE																																																		
Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie																																																		
IMpower110^d	32/100 (32,0)	22/79 (27,8)	HR ^a : 0,96 [0,55; 1,65]; p ^b = 0,8714																																															
Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie																																																		
Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f	80/165 (48,5)	50/152 (32,9)	HR ^c : 1,57 [1,10; 2,23]																																															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td>IMpower110^d</td> <td>5/100 (5,0)</td> <td>17/79 (21,5)</td> <td>HR^a: 0,17 [0,06; 0,47]; p^b < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td>Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f</td> <td>27/165 (16,4)</td> <td>28/152 (18,4)</td> <td>HR^c: 0,82 [0,48; 1,39]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate d: Datenschnitt IMpower110: 10.09.2018 e: Datenschnitt KEYNOTE 024: 09.05.2016, von IQWiG und G-BA zur Bewertung herangezogene TPC Survey Population (15) f: Datenschnitt: KEYNOTE 042: 26.02.2018, von IQWiG und G-BA zur Bewertung herangezogene TPC Survey Population (15)</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen für die Verträglichkeitendpunkte aus RCT, Patienten mit PD-L1</p>	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE				Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie				IMpower110^d	5/100 (5,0)	17/79 (21,5)	HR ^a : 0,17 [0,06; 0,47]; p ^b < 0,0001	Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie				Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f	27/165 (16,4)	28/152 (18,4)	HR ^c : 0,82 [0,48; 1,39]	
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE																						
Atezolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie																						
IMpower110^d	5/100 (5,0)	17/79 (21,5)	HR ^a : 0,17 [0,06; 0,47]; p ^b < 0,0001																			
Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie																						
Metaanalyse KN 024^e + KN 042^f	27/165 (16,4)	28/152 (18,4)	HR ^c : 0,82 [0,48; 1,39]																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>hochexprimierendem metastasiertem Wildtyp (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC-SAF, IMpower110 vs. KEYNOTE 024 (Gesamthistologie) und IMpower110 vs. Metaanalyse KEYNOTE 024+042 (Nicht-plattenepitheliale Histologie)</p> <table border="1" data-bbox="286 740 1245 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 740 958 823">Studie</th> <th data-bbox="958 740 1238 823">ITC Atezolizumab vs. Pembrolizumab</th> </tr> <tr> <th data-bbox="293 823 958 906">Endpunkt</th> <th data-bbox="958 823 1238 906">HR [95 %-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 906 1238 959">Patienten mit UE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 959 958 1042">IMpower110 vs. KEYNOTE 024^a, Gesamthistologie</td> <td data-bbox="958 959 1238 1042">HR: 0,76 [0,53; 1,10]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1042 958 1125">IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042^b, Nicht-plattenepitheliale Histologie</td> <td data-bbox="958 1042 1238 1125">HR: 0,82 [0,54; 1,24]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 1125 1238 1177">Patienten mit schwere UE (UE ≥ Grad 3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1177 958 1260">IMpower110 vs. KEYNOTE 024^a, Gesamthistologie</td> <td data-bbox="958 1177 1238 1260">HR: 0,76 [0,46; 1,25]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1260 958 1343">IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042^b, Nicht-plattenepitheliale Histologie</td> <td data-bbox="958 1260 1238 1343">HR: 0,48 [0,27; 0,85]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 1343 1238 1386">Patienten mit SUE</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	ITC Atezolizumab vs. Pembrolizumab	Endpunkt	HR [95 %-KI]; p-Wert	Patienten mit UE		IMpower110 vs. KEYNOTE 024 ^a , Gesamthistologie	HR: 0,76 [0,53; 1,10]	IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042 ^b , Nicht-plattenepitheliale Histologie	HR: 0,82 [0,54; 1,24]	Patienten mit schwere UE (UE ≥ Grad 3)		IMpower110 vs. KEYNOTE 024 ^a , Gesamthistologie	HR: 0,76 [0,46; 1,25]	IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042 ^b , Nicht-plattenepitheliale Histologie	HR: 0,48 [0,27; 0,85]	Patienten mit SUE		
Studie	ITC Atezolizumab vs. Pembrolizumab																			
Endpunkt	HR [95 %-KI]; p-Wert																			
Patienten mit UE																				
IMpower110 vs. KEYNOTE 024 ^a , Gesamthistologie	HR: 0,76 [0,53; 1,10]																			
IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042 ^b , Nicht-plattenepitheliale Histologie	HR: 0,82 [0,54; 1,24]																			
Patienten mit schwere UE (UE ≥ Grad 3)																				
IMpower110 vs. KEYNOTE 024 ^a , Gesamthistologie	HR: 0,76 [0,46; 1,25]																			
IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042 ^b , Nicht-plattenepitheliale Histologie	HR: 0,48 [0,27; 0,85]																			
Patienten mit SUE																				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">IMpower110 vs. KEYNOTE 024^a, Gesamthistologie</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">HR: 0,87 [0,48; 1,57]</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042^b, Nicht-plattenepitheliale Histologie</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">HR: 0,61 [0,32; 1,17]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">IMpower110 vs. KEYNOTE 024^a, Gesamthistologie</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">HR: 0,20 [0,06; 0,63]</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042^b, Nicht-plattenepitheliale Histologie</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">HR: 0,21 [0,07; 0,66]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">a: Daten aus Modul 4A Atezolizumab (11) b: Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, von IQWiG und G-BA zur Bewertung herangezogene TPC Survey Population (15)</td> </tr> </table> <p style="padding: 10px 0 0 0;">Es liegen damit zwei adjustierte indirekte Vergleiche vor, die einen deutlichen Vorteil in der Verträglichkeit von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab zeigen: der Vergleich der Studie IMpower110 mit der Studie KEYNOTE 024 für die Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC, sowie der Vergleich auf Grundlage der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in einer Metaanalyse für</p>	IMpower110 vs. KEYNOTE 024^a, Gesamthistologie	HR: 0,87 [0,48; 1,57]	IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042^b, Nicht-plattenepitheliale Histologie	HR: 0,61 [0,32; 1,17]	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE		IMpower110 vs. KEYNOTE 024^a, Gesamthistologie	HR: 0,20 [0,06; 0,63]	IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042^b, Nicht-plattenepitheliale Histologie	HR: 0,21 [0,07; 0,66]	a: Daten aus Modul 4A Atezolizumab (11) b: Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, von IQWiG und G-BA zur Bewertung herangezogene TPC Survey Population (15)		
IMpower110 vs. KEYNOTE 024^a, Gesamthistologie	HR: 0,87 [0,48; 1,57]													
IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042^b, Nicht-plattenepitheliale Histologie	HR: 0,61 [0,32; 1,17]													
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE														
IMpower110 vs. KEYNOTE 024^a, Gesamthistologie	HR: 0,20 [0,06; 0,63]													
IMpower110 vs. KEYNOTE 024/042^b, Nicht-plattenepitheliale Histologie	HR: 0,21 [0,07; 0,66]													
a: Daten aus Modul 4A Atezolizumab (11) b: Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, von IQWiG und G-BA zur Bewertung herangezogene TPC Survey Population (15)														

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS \geq 50 %, 22C3) NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie². Beide Vergleiche zeigen konsistent einen erheblichen signifikanten Vorteil im Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE, der damit nicht als rein zufallsbedingt zu betrachten ist. Unterstützt wird dieser Vorteil von statistisch nicht-signifikanten numerischen Vorteilen in allen übrigen UE-Verträglichkeitsendpunkten. Im adjustierten indirekten Vergleich der Studie IMpower110 und der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zeigt Atezolizumab auch bei schweren UE (UE \geq Grad 3) einen signifikanten Vorteil. Die Effektgröße der Vorteile im Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE ist zudem in beiden adjustierten indirekten Vergleichen sehr hoch, so dass die Effekte nicht plausibel allein durch Störgrößen erklärbar sind. Aus Sicht von Roche weisen die Ergebnisse daher eine ausreichend hohe qualitative Sicherheit auf, um für die Bewertung der Verträglichkeit für alle</p>	

² Von IQWiG und G-BA zur Bewertung herangezogene TPC Survey Population

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 55, Z. 30f; S. 58, Z. 13ff	Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC berücksichtigt zu werden.	<p>In den Studien IMPower110 und KEYNOTE 024 traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Daten aus der Studie KEYNOTE 042 liegen nicht vor. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab.</p> <p>Der vorliegende Effekt im Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Zeiträumen der Studiendurchführung der Studien KEYNOTE 024 und IMPower110. Im Rahmen der mündlichen Anhörung im</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde von medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass sich das Management von Immuncheckpoint-Inhibitor-vermittelten Nebenwirkungen seit der Durchführung der KEYNOTE 024-Studie verbessert hat. Entsprechend ist unklar inwieweit UEs, die in der Pembrolizumab-Studie zum Therapieabbruch geführt haben, auch zum Zeitpunkt der IMPower110-Studie eine Therapieabbruch zur Folge gehabt hätten. Zum anderen ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Unterschiede im Brückenkomparator „platinbasierte Chemotherapie“ bezüglich der konkreten Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie und den Vorgaben, für welche Patientengruppe (platteneithelial/nicht-platteneithelial) die einzelnen Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien eingesetzt werden können. Weitere Unsicherheiten bei der Interpretation des Effektes liegen durch die niedrigen Ereigniszahlen bzw. Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von UE im Atezolizumab- und Pembrolizumab-Arm der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>iii) Erhaltungstherapie</p> <p>In der IQWiG-Nutzenbewertung wird beschrieben, dass alle Patienten in der Studie IMpower110 mit nicht-plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten hätten. Das ist nicht korrekt.</p> <p>Dem Protokoll der Studie IMpower110 ist zu entnehmen, dass nur Patienten, die nach Komplettierung der Induktionschemotherapie über 4-6 Zyklen keine Krankheitsprogression erlitten hatten, die Therapie mit Pemetrexed in Form einer Erhaltungstherapie fortsetzten (17). Dies</p>	<p>jeweiligen Studie vor sowie durch das offene Studiendesign vor dem Hintergrund der subjektiven Erhebung des Endpunktes.</p> <p>Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten wird der Effekt im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>entspricht dem in der Fachinformation zu Pemetrexed empfohlenen Vorgehen (18).</p> <p>In Tabelle 3 sind die Zahlen zur Pemetrexed-Erhaltungstherapie in den drei Studien zusammengefasst. Zahlen für die IMpower110 und für die KEYNOTE 024 beziehen sich auf die für den indirekten Vergleich herangezogene Teilpopulation. Für die KEYNOTE 042 liegen Angaben zu allen Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie vor.</p> <p><i>Tabelle 3: Pemetrexed-Erhaltungstherapie in den Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042</i></p> <table border="1" data-bbox="286 1110 1245 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1110 568 1222">Studie</th> <th colspan="2" data-bbox="568 1110 1245 1222">Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im Chemotherapie-Arm</th> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1222 568 1358"></td> <th data-bbox="568 1222 855 1358">Gesamthistologie n/N</th> <th data-bbox="855 1222 1245 1358">Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1358 568 1369"></td> <td data-bbox="568 1358 855 1369"></td> <td data-bbox="855 1358 1245 1369"></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im Chemotherapie-Arm			Gesamthistologie n/N	Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC				
Studie	Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im Chemotherapie-Arm										
	Gesamthistologie n/N	Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="286 600 1245 1155"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>n/N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMpower110^{a(16, 19)}</td> <td>35/126 27,8 %</td> <td>35/88 39,8 %</td> </tr> <tr> <td>KEYNOTE 024^{a(5)}</td> <td>46/151 30,5 %</td> <td>46/124 37,1 %</td> </tr> <tr> <td>KEYNOTE 042^{b(20)}</td> <td>198/615 32,2 %</td> <td>196/375 52,3 %</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="309 1066 1025 1134">a: PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC b: PD-L1 positives (WT; TPS ≥ 1%, 22C3), NSCLC, Safety-Population</p> <p data-bbox="293 1217 1232 1337">In den Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 lag der Anteil der Patienten mit nicht-plattenepitelialer Histologie und Erhaltungstherapie bei 39,8 % bzw. 37,1 %.</p>			n/N	IMpower110 ^{a(16, 19)}	35/126 27,8 %	35/88 39,8 %	KEYNOTE 024 ^{a(5)}	46/151 30,5 %	46/124 37,1 %	KEYNOTE 042 ^{b(20)}	198/615 32,2 %	196/375 52,3 %	
		n/N												
IMpower110 ^{a(16, 19)}	35/126 27,8 %	35/88 39,8 %												
KEYNOTE 024 ^{a(5)}	46/151 30,5 %	46/124 37,1 %												
KEYNOTE 042 ^{b(20)}	198/615 32,2 %	196/375 52,3 %												

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt ist der Anteil von Patienten mit einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed in den drei Studien vergleichbar und stellt damit keinen erhöhten Unsicherheitsfaktor für die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen dar.</p>	<p>Bezüglich des Brückenkomparators „platinbasierte Chemotherapie“ sind Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der konkreten Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie und den Vorgaben, für welche Patientengruppe (platteneithelial/nicht-platteneithelial) die einzelnen Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien eingesetzt werden können, vorhanden. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in seiner schriftlichen Stellungnahme wurde eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei 39,8 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie IMPower110 durchgeführt. In der KEYNOTE 024 Studie erhielten 37 % der Erwachsenen eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Für die Studie KEYNOTE 042 liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Insgesamt stellen die Unterschiede bzw. fehlenden Angaben für den Brückenkomparator „platinbasierte Chemotherapie“ die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich nicht infrage, werden jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungsendpunkten berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b) Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass für den Endpunkt immunvermittelte UE für die relevante Teilpopulation der Studie IMpower110 keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p><u>Position Roche:</u></p> <p>Der Begriff immunvermittelte UE stellt keinen standardisierten Verträglichkeitsendpunkt mit vergleichbarer oder standardisierter Operationalisierung dar.</p> <p>In der Studie IMpower110 werden immunvermittelte UE als <i>Adverse Events of Special Interest (AESI)</i> erfasst. Diese wurden im</p>	<p>Zusammenfassend wird die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich jedoch nicht verworfen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation sowie auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten. Die UE aus der Datenbank wurden durch Standardized MedDRA Queries (SMQ), Sponsor-definierte UE Gruppenbezeichnungen (Adverse event group term, AEGT) sowie High Level Terms (HLT) nach einem definierten medizinischen Konzept den einzelnen AESI zugeordnet. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts der für Atezolizumab definierten AESI inklusive der zugehörigen SMQ, HLT und AEGT mit einer detaillierten Auflistung aller inkludierten PTs findet sich auf den Seiten 8.805-8.808 im Anhang des klinischen Studienberichts (CSR) der Studie IMpower110 (21).</p> <p>Für Pembrolizumab wurden als immunvermittelte UE Ereignisse unbekannter Ätiologie definiert, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten wurden</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgewertet, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen. Eine detaillierte Operationalisierung auf Ebene von SOC und PT lässt sich dem Modul 4A des Nutzendossiers nicht entnehmen (22).</p> <p>Ein Vergleich der Ergebnisse zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab ist auf Grund der unterschiedlichen Operationalisierung in den jeweiligen Studien zu Atezolizumab und Pembrolizumab nicht möglich.</p> <p>Aus Transparenzgründen liefert Roche die Ergebnisse zu den immunvermittelten UE aus der Studie IMpower110 für die für den indirekten Vergleich herangezogenen Population der PD-L1 Hochexprimierer, deren PD-L1-Expression mit dem Antikörper 22C3 bestimmt wurde, nach (19). Sie entsprechen insgesamt den im Modul 4A bereits dargestellten Ergebnissen für die Zulassungspopulation.</p>	<p>Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt Immunvermittelte UE keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie IMPower110 für den indirekten Vergleich vorgelegt. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Daten für die relevante Teilpopulation der IMPower110-Studie für den indirekten Vergleich vor. Hierzu führt der pharmazeutische Unternehmer jedoch aus, dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes „immunvermittelte UE“ in den jeweiligen Studien zu Atezolizumab und Pembrolizumab ein indirekter Vergleich nicht durchführbar ist. Die Daten zu</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtfazit zur Berücksichtigung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen</p> <p>Nach Auffassung von Roche sind die Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab auf Basis der Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 trotz des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene von einer ausreichend hohen Ergebnissicherheit und für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab zu berücksichtigen.</p> <p>Für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE liegt sowohl in der Studie IMpower110 (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,05; 0,32] $p < 0,0001$) als auch im adjustierten indirekten Vergleich mit der Studie KEYNOTE 024 (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,06; 0,63]) jeweils ein sehr großer</p>	<p>immunvermittelten UE werden als nicht verwertbar angesehen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effekt vor. Gegenüber Pembrolizumab reduziert sich das Risiko für ein zum Therapieabbruch führendes UE statistisch signifikant um 80 %.</p> <p>Dieses Ergebnis wird unterstützt durch konsistente Ergebnisse eines indirekten Vergleichs von Atezolizumab gegen Pembrolizumab unter Heranziehung der Studie IMpower110 und einer Metaanalyse der beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC², die mit einem Anteil von ~75 % die Zulassungspopulation maßgeblich repräsentieren. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund UE reduziert sich hier statistisch signifikant um 79 % (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,07; 0,66]). Mit zwei Studien auf der Vergleichsseite von Pembrolizumab wird der sehr große Vorteil für Atezolizumab in einer Effektgröße bestätigt, die nicht allein durch Störgrößen erklärbar ist.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie in den drei in den adjustierten indirekten Vergleich eingehenden Studien ist sehr ähnlich und trägt daher nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse bei.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein optimiertes Verträglichkeitsprofil für die Therapie mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab gegenüber der mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab. Mit einem in beiden vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichen konsistenten erheblichen signifikanten Vorteil im Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE sowie einem beträchtlichen signifikanten Vorteil im Endpunkt Patienten mit schweren UE (UE ≥ Grad 3) bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie leitet Roche in der Gesamtschau weiterhin für alle Patienten mit hoher PD-L1-Expression gemäß Zulassung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT Pembrolizumab ab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen und des daraus resultierenden sehr hohen signifikanten Vorteils für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE aus dem adjustierten indirekten Vergleich und Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Atezolizumab gegenüber</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab für Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasiertem NSCLC gemäß Zulassung.	Atezolizumab zwischen den Behandlungsarmen vor. Dieser Effekt ist jedoch mit zu großen Unsicherheiten behaftet und wird als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen abzuleiten.
S.58, Z. 29ff	<p>2) Patientenpopulation B: Patienten mit TC3 oder IC3 und einem TPS von < 50 % (PD-L1-Expression)</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>In seiner nach Aufforderung des G-BA aktualisierten Nutzenbewertung vom 10.09.2021 merkt das IQWiG an, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) Fragestellung 2 in Modul 4A des Nutzendossiers nicht berücksichtigt habe.</p> <p><u>Position Roche:</u></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Roche ist die Bewertung der Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem NSCLC gemäß Zulassung gesamthaft gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie vorzunehmen.</p> <p>Bei der Fragestellung 2 zu Patientenpopulation B handelt es sich um die Betrachtung einer kleinen Teilpopulation der Zulassungspopulation, die nur durch die Zuweisung der zVT nach Bewertung der PD-L1-Expression über den TPS entsteht. Danach entsteht eine scheinbare Aufteilung der Zulassungspopulation in Patienten, deren Tumoren eine hohe bzw. niedrige PD-L1-Expression aufweisen. Eine hohe PD-L1-Expression kann jedoch mit unterschiedlichen Testsystemen bestimmt werden. Alle Patienten in der Zulassungspopulation sind Patienten mit einem PD-L1 hochexprimierenden NSCLC, die sich nicht unterschiedlich verhalten und gesamthaft bewertet werden sollten.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Falle einer Bewertung dieser abgetrennten Teilpopulation müsste bei der zVT Zuteilung der therapeutischen Weiterentwicklung im Indikationsgebiet Rechnung getragen werden. Inzwischen wäre für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie von Patienten mit NSCLC in fortgeschrittenen Stadien ohne hohe PD-L1-Expression nach TPS in der Erstlinie die Kombination aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibition Therapiestandard in der klinischen Praxis und damit alleinige zVT. Das lässt sich unter anderem den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) als aktuellster verfügbaren Leitlinie entnehmen, wonach die alleinige Chemotherapie nicht mehr als Option für diese Patienten benannt wird (23). Die S3-Leitlinie wird derzeit überarbeitet. Gegenüber dieser zVT liegen Roche keine Daten vor.</p> <p>Darüber hinaus handelt es sich bei der Patientenpopulation B um eine sehr kleine Teilpopulation von 23 Patienten pro Behandlungsarm. Aus Sicht von Roche lassen sich daraus keine aussagekräftigen Analysen anfertigen.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Aus Transparenzgründen liefert Roche die Daten für die Patientenpopulation B, Atezolizumab im Vergleich zu Platin-basierter Chemotherapie für das Gesamtüberleben und die Verträglichkeitsendpunkte Patienten mit UE jeglichen Grades, schweren UE (UE ≥ Grad 3), SUE sowie Therapieabbruch aufgrund UE nach. Erwartungsgemäß ergeben sich bei insgesamt breiten Konfidenzintervallen weder signifikante Vor- noch Nachteile für Atezolizumab im Vergleich zu Platin-basierter Chemotherapie (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5).</p> <p><i>Tabelle 4: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT IMpower110 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, TC3 oder IC3, TPS < 50 %</i></p> <table border="1" data-bbox="286 1098 1245 1380"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie – Cut-off</th> <th colspan="2">Atezolizumab</th> <th colspan="2">Platin-basierte Chemotherapie</th> <th colspan="2">Behandlungseffekt</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>Median in Monaten [95 %-KI]</th> <th>HR^a [95 %-KI]; p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">IMpower110 – confirmatorischer Datenschnitt vom 10. September 2018</td> </tr> </tbody> </table>	Studie – Cut-off	Atezolizumab		Platin-basierte Chemotherapie		Behandlungseffekt		N	n (%)	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b	IMpower110 – confirmatorischer Datenschnitt vom 10. September 2018							
Studie – Cut-off	Atezolizumab		Platin-basierte Chemotherapie		Behandlungseffekt																	
	N	n (%)	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b																
IMpower110 – confirmatorischer Datenschnitt vom 10. September 2018																						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">OS</td> <td style="width: 10%;">23</td> <td style="width: 10%;">13 (56,5)</td> <td style="width: 10%;">16,5 [7,2; NE]</td> <td style="width: 10%;">23</td> <td style="width: 10%;">13 (56,5)</td> <td style="width: 10%;">13,1 [7,4; 17,4]</td> <td style="width: 10%;">0,69 [0,30; 1,60]; 0,3898</td> </tr> </table> <p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und Baseline ECOG-PS b: Log-Rank-Test NE: Nicht erreicht</p> <p><i>Tabelle 5: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower110 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, TC3 oder IC3, TPS < 50 %</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie – Cut-off</th> <th colspan="2">Atezolizumab</th> <th colspan="2">Platin-basierte Chemotherapie</th> <th rowspan="2">Behandlungseffekt</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMpower110 - confirmatorischer Datenschnitt vom 10. September 2018</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>HR [95 %-KI]^a; p-Wert^b</td> </tr> </tbody> </table>	OS	23	13 (56,5)	16,5 [7,2; NE]	23	13 (56,5)	13,1 [7,4; 17,4]	0,69 [0,30; 1,60]; 0,3898	Studie – Cut-off	Atezolizumab		Platin-basierte Chemotherapie		Behandlungseffekt	N	n (%)	N	n (%)	IMpower110 - confirmatorischer Datenschnitt vom 10. September 2018					HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b	
OS	23	13 (56,5)	16,5 [7,2; NE]	23	13 (56,5)	13,1 [7,4; 17,4]	0,69 [0,30; 1,60]; 0,3898																			
Studie – Cut-off	Atezolizumab		Platin-basierte Chemotherapie		Behandlungseffekt																					
	N	n (%)	N	n (%)																						
IMpower110 - confirmatorischer Datenschnitt vom 10. September 2018					HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b																					

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<table border="1"> <tr> <td>Patienten mit UE</td> <td>23</td> <td>22 (95,7)</td> <td>23</td> <td>23 (100)</td> <td>1,07 [0,57; 2,02]; 0,8345</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit schweren UE (UE ≥ Grad 3)</td> <td>23</td> <td>11 (47,8)</td> <td>23</td> <td>12 (52,2)</td> <td>0,79 [0,34; 1,80]; 0,5681</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit UE Grad 3</td> <td>23</td> <td>10 (43,5)</td> <td>23</td> <td>8 (34,8)</td> <td>1,08 [0,42; 2,78]; 0,8669</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit UE Grad 4</td> <td>23</td> <td>1 (4,3)</td> <td>23</td> <td>4 (17,4)</td> <td>0,24 [0,03; 2,19]; 0,1727</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit UE Grad 5</td> <td>23</td> <td>2 (8,7)</td> <td>23</td> <td>1 (4,3)</td> <td>1,08 [0,07; 17,31]; 0,9566</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit SUE</td> <td>23</td> <td>9 (39,1)</td> <td>23</td> <td>7 (30,4)</td> <td>1,49 [0,55; 4,01]; 0,4320</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</td> <td>23</td> <td>3 (13,0)</td> <td>23</td> <td>5 (21,7)</td> <td>0,51 [0,12; 2,19]; 0,3572</td> </tr> <tr> <td colspan="6">a: Unstratifizierte Analyse</td> </tr> </table>	Patienten mit UE	23	22 (95,7)	23	23 (100)	1,07 [0,57; 2,02]; 0,8345	Patienten mit schweren UE (UE ≥ Grad 3)	23	11 (47,8)	23	12 (52,2)	0,79 [0,34; 1,80]; 0,5681	Patienten mit UE Grad 3	23	10 (43,5)	23	8 (34,8)	1,08 [0,42; 2,78]; 0,8669	Patienten mit UE Grad 4	23	1 (4,3)	23	4 (17,4)	0,24 [0,03; 2,19]; 0,1727	Patienten mit UE Grad 5	23	2 (8,7)	23	1 (4,3)	1,08 [0,07; 17,31]; 0,9566	Patienten mit SUE	23	9 (39,1)	23	7 (30,4)	1,49 [0,55; 4,01]; 0,4320	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	23	3 (13,0)	23	5 (21,7)	0,51 [0,12; 2,19]; 0,3572	a: Unstratifizierte Analyse						
Patienten mit UE	23	22 (95,7)	23	23 (100)	1,07 [0,57; 2,02]; 0,8345																																													
Patienten mit schweren UE (UE ≥ Grad 3)	23	11 (47,8)	23	12 (52,2)	0,79 [0,34; 1,80]; 0,5681																																													
Patienten mit UE Grad 3	23	10 (43,5)	23	8 (34,8)	1,08 [0,42; 2,78]; 0,8669																																													
Patienten mit UE Grad 4	23	1 (4,3)	23	4 (17,4)	0,24 [0,03; 2,19]; 0,1727																																													
Patienten mit UE Grad 5	23	2 (8,7)	23	1 (4,3)	1,08 [0,07; 17,31]; 0,9566																																													
Patienten mit SUE	23	9 (39,1)	23	7 (30,4)	1,49 [0,55; 4,01]; 0,4320																																													
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	23	3 (13,0)	23	5 (21,7)	0,51 [0,12; 2,19]; 0,3572																																													
a: Unstratifizierte Analyse																																																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="309 603 1209 678" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> b: Log-Rank-Test </div> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie für alle Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem metastasierten NSCLC gemäß Zulassung auf Basis der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs unter Einbeziehung der Studien IMpower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042.</p>	<p>In der Erstlinienbehandlung wird aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen (bzw. einem Tumor Proportion Score [TPS] von 50 %) differenziert.</p> <p>Für Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientenpopulation b) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Daten für die vorliegende Patientenpopulation nach. Diese hätten jedoch bereits regulär im Dossier vorgelegt werden können, weshalb die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Daten für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.</p>
	<p>3) Aus Transparenzgründen nachgereichte Daten</p> <p>Es werden folgende Daten nachgereicht: (19)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit Erhaltungstherapie für die Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC - AESI für die Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn für die Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC (siehe dazu auch weitere Kommentare zur Stellungnahme) - Anteil der Patienten mit Folgetherapien für die Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC (siehe dazu auch weitere Kommentare zur Stellungnahme) - Übersicht über die Verteilung der Platin-basierten Kombinationschemotherapieregime für die Patienten mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; TPS ≥ 50 %, 22C3) NSCLC 	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Referenzliste

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016: Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 03.03.2021].
2. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe*; 24(12):946–51, 2018. doi: 10.1007/s00761-018-0480-2.
3. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Lungentumor, Survival.: Stand: 27.01.2021. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf> [aufgerufen am: 02.03.2021].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf [aufgerufen am: 15.09.2021].
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1193 (Auftrag A21-69): Stand: 10.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4848/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-671.pdf [aufgerufen am: 15.09.2021].
6. Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*; 363:k4226, 2018. doi: 10.1136/bmj.k4226.
7. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*; 124(2):271–7, 2018. doi: 10.1002/cncr.31043.
8. Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, Babiker HM, Garland LL, McBride A et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*; 142:16–25, 2019. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.004.
9. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*; 152(2):271–81, 2017. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.177.

10. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*; 5(7):1008–19, 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
11. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4A. Atezolizumab (Tecentriq®). Erwachsene Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und keine EGFR-Mutationen oder ALK-positives NSCLC haben, in Erstlinienbehandlung: Stand: 17.05.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4847/2021_05_17_Modul4A_Atezolizumab.pdf [aufgerufen am: 15.09.2021].
12. European Medicines Agency (EMA). Keytruda: EPAR - Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0011: Stand: 15.12.2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf [aufgerufen am: 10.03.2021].
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 1194 (Auftrag A21-77): Stand: 30.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid-D-691.pdf [aufgerufen am: 15.09.2021].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie): Stand: 16.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7845/2021-09-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-668_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.09.2021].
15. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4B. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen: Stand: 29.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3022/2019-03-29_Modul4B_Pembrolizumab.pdf [aufgerufen am: 15.09.2021].
16. Roche Pharma AG. Charakterisierung der Studienpopulation, Nicht-plattenepitheliale Histologie, zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Stand: 22.09.2021; 2021.
17. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol (GO29431) Version 9 - A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination with Either Pemetrexed or Gemcitabine for PD-L1-Selected, Chemotherapy-naive Patients with Stage IV Non-Squamous OR Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: 14.03.2019; 2019.

18. Hexal AG. Fachinformation Pemetrexed HEXAL[®]: Stand: August 2018. URL: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/87056.pdf [aufgerufen am: 15.09.2021].
19. Roche Pharma AG. Zusätzliche Analysen der Studie IMpower110 zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Stand: 22.09.2021; 2021.
20. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*; 393(10183):1819–30, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
21. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Study GO29431, (IMpower 110): A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) in Combination With Either Pemetrexed or Gemcitabine for PD-L1–Selected, Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer.: Report No. 1091024 November, 2019; 2019.
22. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4A. Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]). Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen: Stand: 09.02.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09_Modul4A_Pembrolizumab.pdf [aufgerufen am: 15.09.2021].
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Stand: Juli 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 15.09.2021].

5.2 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGP

Datum	22. September 2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab ist ein weiteres Verfahren zur Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Atezolizumab ist als Monotherapie zugelassen zur Therapie von Patient*innen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer hohen PD-L1-Expression, definiert als Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (Tumorzellanteil) oder $\geq 10\%$ tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC, Tumorflächenanteil). Die PD-L1 Expression wurde mittels des Ventana PD-L1 (SP142) Assays bestimmt. Ausgeschlossen sind Patient*innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit							
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PD-L1 TPS ≥50%	Pembrolizumab Monotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
PD-L1 TPS ≥1% und <50%	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + nabPaclitaxel <u>oder</u> Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nicht- platteneitheliale Histologie) <u>oder</u> Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel / nab-Paclitaxel (platteneitheliale Histologie) <u>oder</u> Gemcitabin oder Vinorelbin bei ECOG 2	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine besondere Herausforderung dieses Verfahrens liegt in den unterschiedlichen Methoden zur Definition einer hohen PD-L1-Expression in den verschiedenen Zulassungsstudien für Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das betrifft sowohl die eingesetzten 						Siehe Ausführungen auf S. 148 ff.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

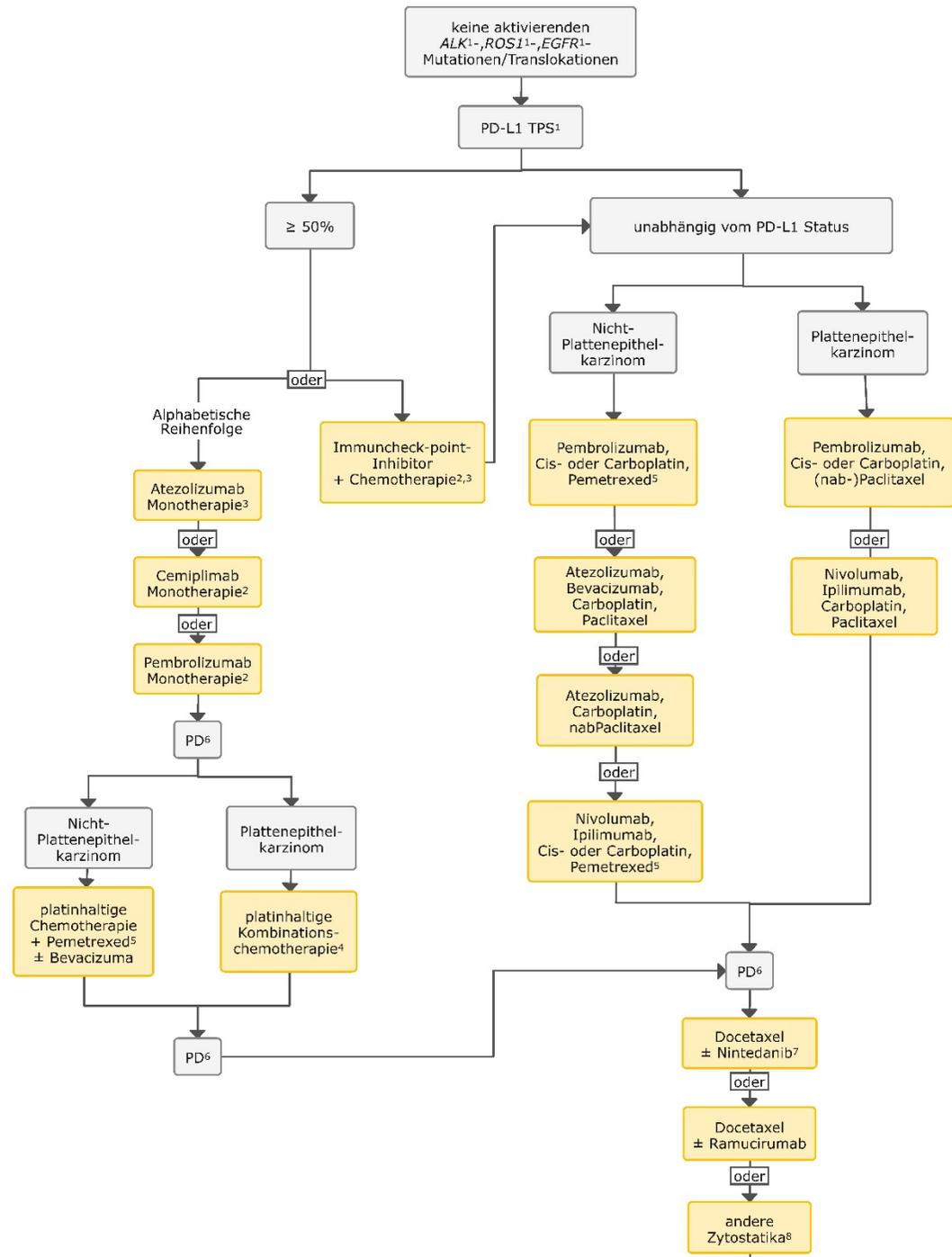
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Testverfahren als auch die Zielzellen (Tumorzellen, Immunzellen). Die Assays führen zu unterschiedlichen Ergebnissen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei Patient*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der Tumorzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie bestehen zwei Therapieoptionen:<ul style="list-style-type: none">○ Immuntherapie: Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)○ Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie.• Bei Patient*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Immunzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie besteht die Therapieoption:<ul style="list-style-type: none">○ Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie oderNur bei Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, die insgesamt selten vorliegt, kommt noch eine alleinige platinhaltige Kombination in Betracht.• Entsprechend sehen wir die ZVT folgendermaßen:	<p>Siehe Ausführungen auf S. 126 ff.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">○ PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (TC): Immuncheckpoint-Inhibitor - Monotherapie (Pembrolizumab, Cemiplimab) oder Immunchemotherapie (Immuncheckpoint-Inhibitor(en) + platinhaltige Chemotherapie)○ PD-L1 $\geq 10\%$ (IC): Immunchemotherapie (Immuncheckpoint-Inhibitor(en) + platinhaltige Chemotherapie)○ Die weitere Subgruppenbildung des G-BA in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist nicht korrekt. Patient*innen mit einer hohen Expression von PD-L1 auf Immunzellen (IC3) überlappen nur teilweise mit den Patient*innen mit einer hohen Expression von PD-L1 auf Tumorzellen (TC3). Die Definition der PD-L1-Expression TPS $\geq 1\%$ und $< 50\%$ ist kein angemessenes Surrogat für das in der Zulassungsstudie verwendete Einschlusskriterium einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ auf Immunzellen. Ebenfalls wurden in den Zulassungsstudien für Pembrolizumab und für Atezolizumab unterschiedliche Assays für die PD-L1 Expressionsmessung verwendet, die nicht analog gesetzt werden können.● Basis der frühen Nutzenbewertung ist IMpower110, eine internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie. Der ursprünglich in der Studie getestete Biomarker des „ Tumor Mutational Burden“ hatte sich nicht als prädiktiv erwiesen.● Atezolizumab führte gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.	Siehe Ausführungen ab S. 143 ff.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Damit ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes mit einem Anteil von rund 14% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 9%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. Mit etwa 16% aller Krebstodesfälle ist es bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei Patient*innen mit metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ist das Therapieziel mit wenigen Ausnahmen palliativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Bei Patient*innen mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel nicht kurativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patient*innen ohne Indikation für eine molekular stratifizierte Therapie [2]</i></p>	



Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS);</p> <p>²wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;</p> <p>³alternativ IC≥10%;</p> <p>⁴aus einem Anti-PD1/-PD-L1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; in der Schweiz ist bei Patient*innen mit einem TPS ≥50% nur Pembrolizumab Monotherapie zugelassen;</p> <p>⁵Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed</p> <p>⁶CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung;</p> <p>⁷Nintedanib nur bei Adenokarzinom;</p> <p>⁸Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom;</p> <p>⁹Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;</p> <p>¹⁰PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS ≥1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patient*innen, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;</p> <p>Bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und hoher PD-L1-Expression ist die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor einer platinhaltigen Chemotherapie überlegen [2], siehe Tabelle 2.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<i>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und hoher Expression von PD-L1</i>							
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Reck, 2016, 2019 [4, 5]	NSCLC TPS ≥50%	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8 ⁶	6,0 vs 10,3 0,50 ⁷ p < 0,001	14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005
Herbst, 2020, [6], Dossier	NSCLC TC3 oder IC3	platinhaltige Chemotherapie	Atezolizumab	205	28,6 vs 38,3 ⁶	5,0 vs 8,1 0,63 p = 0,0070	14,7 vs 20,2 0,76 p = 0,1338
Sezer, 2021 [7]	NSCLC TPS ≥50%	platinhaltige Chemotherapie	Cemiplimab	563	28 vs 39 ⁶	5,7 vs 8,2 0,54 p < 0,0001	14 vs n.e. ⁸ 0,57 p = 0,0002

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.e. – nicht erreicht;</p> <p>Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde die Monotherapie mit Atezolizumab von der FDA im Mai 2020 und von der EMA im Mai 2021 zugelassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Subgruppen</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nur teilweise dem aktuellen, klinischen Vorgehen.</p> <p>Bei Patient*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der Tumorzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie bestehen zwei Therapieoptionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Immuntherapie: Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) ○ Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie. <p>Bei Patient*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Immunzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie besteht die Therapieoption:</p>	<p>In der Erstlinienbehandlung wird aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen (bzw. einem Tumor Proportion Score [TPS] von 50 %) differenziert:</p> <p>Aktuelle Leitlinien empfehlen für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. Bei der entsprechenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab, basierend auf der Studie KEYNOTE-024, ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder <p>Nur bei Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, die insgesamt selten vorliegt, kommt noch eine alleinige platinhaltige Kombination in Betracht.</p> <p>Diese zweite Option ist in der ZVT nicht abgebildet. In der Versorgung wird zuerst entschieden, ob eine Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) oder eine Immunchemotherapie indiziert ist. Bisheriger Standard einer Immunmonotherapie ist Pembrolizumab, damit auch die ZVT für die Patient*innen, die für eine Immunchemotherapie nicht geeignet sind.</p> <p>Die weitere Subgruppenbildung des G-BA in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist nicht korrekt. Patient*innen mit einem PD-L1 TPS von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (TC1 oder 2) überlappen nur teilweise mit den Patient*innen mit einer hohen Expression von PD-L1 auf Immunzellen (IC3), siehe Abbildung 2.</p> <p>Abbildung 2: Vergleich der Expression von PD-L1 auf Tumor- und Immunzellen [8]</p>	<p>Chemotherapie (Beschluss vom 3. August 2017). Pembrolizumab führte hierbei zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Damit stellt die Pembrolizumab-Monotherapie einen aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Pembrolizumab ist nur für das metastasierte NSCLC mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ zugelassen.</p> <p>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit nicht-plattenepitheliale NSCLC mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																				
	<div style="text-align: center;"> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">PD-L1 tumour cell scoring</th> <th colspan="2">PD-L1 tumour-infiltrating immune cell scoring</th> <th colspan="2">Overall prevalence</th> </tr> <tr> <th>Score</th> <th>Percentage of PD-L1-expressing cells</th> <th>Score</th> <th>Percentage of PD-L1-expressing cells</th> <th>Subgroup</th> <th>Proportion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TC3</td> <td>≥50%</td> <td>IC3</td> <td>≥10%</td> <td>TC3 or IC3</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td>TC2</td> <td>≥5% and <50%</td> <td>IC2</td> <td>≥5% and <10%</td> <td>TC2/3 or IC2/3</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>TC1</td> <td>≥1% and <5%</td> <td>IC1</td> <td>≥1% and <5%</td> <td>TC1/2/3 or IC1/2/3</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td>TC0</td> <td><1%</td> <td>IC0</td> <td><1%</td> <td>TC0 and IC0</td> <td>32%</td> </tr> </tbody> </table>	PD-L1 tumour cell scoring		PD-L1 tumour-infiltrating immune cell scoring		Overall prevalence		Score	Percentage of PD-L1-expressing cells	Score	Percentage of PD-L1-expressing cells	Subgroup	Proportion	TC3	≥50%	IC3	≥10%	TC3 or IC3	16%	TC2	≥5% and <50%	IC2	≥5% and <10%	TC2/3 or IC2/3	37%	TC1	≥1% and <5%	IC1	≥1% and <5%	TC1/2/3 or IC1/2/3	68%	TC0	<1%	IC0	<1%	TC0 and IC0	32%	<p>einem TPS ≥ 50 % auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet. Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund dieser Datenbasis wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und platinhaltiger Chemotherapie derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % erachtet.</p> <p>Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-</p>
PD-L1 tumour cell scoring		PD-L1 tumour-infiltrating immune cell scoring		Overall prevalence																																		
Score	Percentage of PD-L1-expressing cells	Score	Percentage of PD-L1-expressing cells	Subgroup	Proportion																																	
TC3	≥50%	IC3	≥10%	TC3 or IC3	16%																																	
TC2	≥5% and <50%	IC2	≥5% and <10%	TC2/3 or IC2/3	37%																																	
TC1	≥1% and <5%	IC1	≥1% and <5%	TC1/2/3 or IC1/2/3	68%																																	
TC0	<1%	IC0	<1%	TC0 and IC0	32%																																	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trigger für die Qualifikation dieser Patient*innen für eine Monotherapie mit Atezolizumab ist das Kriterium „PD-L1-Expression auf ≥ 10 % Tumorfläche durch Immunzellen (IC)“, kein Surrogat. Trigger für die Qualifikation dieser Patient*innen für eine Monotherapie mit Atezolizumab ist das Kriterium „PD-L1-Expression auf ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)“, kein Surrogat Die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationen für die PD-L1-Expression erschwert hier die Nutzenbewertung.</p>	<p>L1-Expression von ≥ 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS ≥ 50 % wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für die die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS ≥ 50 % wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Daher werden diese beiden Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ bestimmt.</p> <p>Als weitere Kombinationstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zugelassen. Auch für diese Kombinationstherapie lagen für die vorliegende Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bzw. einem TPS \geq 50 % keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Mit G-BA Beschluss vom 3. Juni 2021 konnte daher kein Zusatznutzen festgestellt werden. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von \geq 50 % angesehen.</p> <p>In der Gesamtschau wird eine Monotherapie mit Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von \geq 50 % bestimmt.</p> <p>Spezifische Empfehlungen für Patientinnen und Patienten, die eine PD-L1-Expression auf \geq 10 % der tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen, sind in der vorliegenden Evidenz derzeit nicht enthalten. Daher werden für</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erwachsene mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 10\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen auch jene Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen, die für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $< 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $< 50\%$ stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten orientieren sollte. Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ein.</p> <p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 19. September 2019 auf Basis einer Meta-Analyse der beiden randomisierten, kontrollierten Studien Keynote-021G und Keynote-189 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression von</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>< 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ausgesprochen. Gegenüber Pemetrexed plus platinhaltiger Chemotherapie zeigte sich ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben, dessen Ausmaß aufgrund vorliegender Subgruppenanalysen und deren relevanter Unsicherheiten nicht quantifizierbar war. Bei der Festlegung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass eine Meta-Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien die Datenbasis für diese Teilpopulation bildet. Des Weiteren wurde von klinischen Experten im Rahmen der Nutzenbewertungen zu Atezolizumab (Beschluss vom 2. April 2020) ausgeführt, dass Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie einen weiteren Behandlungsstandard in der Versorgung darstellt. Daher sieht der G-BA auch diese Therapieoption als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet für</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % an.</p> <p>Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel wurde für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das plattenepitheliale NSCLC ausgesprochen. Auf Basis der Studie KEYNOTE 407 zeigte sich ein Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben. Derzeit geht aus den in der Recherche und Synopse der Evidenz identifizierten Leitlinien noch keine eindeutige bzw. einhellige Empfehlung für den Einsatz der genannten Kombinationstherapie hervor. Jedoch wird angesichts der im Rahmen des Beschlusses über die Nutzenbewertung dargelegten positiven Behandlungseffekte der Kombination aus Pembrolizumab und Carboplatin und entweder Paclitaxel oder</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nab-Paclitaxel diese für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % als eine zweckmäßige Vergleichstherapie (nur bei plattenepithelialer Histologie) angesehen.</p> <p>Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ausgesprochen, da keine verwertbaren Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird somit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % ausgesprochen. In der Gesamtschau zeigten sich für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Nachteile bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden für die Patientinnen und Patienten als bedeutsam angesehen. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Für die Kombinationstherapie Nivolumab, Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie hat der G-BA mit Beschluss</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vom 3. Juni 2021 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % festgestellt. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben, welcher als deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet wurde. Dagegen wurden relevante Nachteile in den Nebenwirkungsendpunkten festgestellt, welche als bedeutsam und für die Patientinnen und Patienten als belastend gewertet wurden. In einer Abwägungsentscheidung stellten die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen den Zusatznutzen durch die Verbesserung im Gesamtüberleben nicht infrage, führten jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Da Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie eine recht neue Behandlungsoption darstellt, deren therapeutischer Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, wird</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>diese Kombinationstherapie derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status (PS) 2) gibt es keine eindeutigen Empfehlungen in den Leitlinien. Vor dem Hintergrund des Toxizitätsprofils einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen sollte hier eine Abwägung unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien erfolgen. Diesbezüglich wird für Patienten mit ECOG-PS 2 alternativ zur Kombinationschemotherapie eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßig angesehen.</p> <p>In der Gesamtschau hat der G-BA für die Patientengruppe, deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immnzellen aufweisen, folgende Kombinations- und</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Monotherapien unter Berücksichtigung der entsprechenden Klammerzusätze als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <i>oder</i> – Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Erwachsene mit nicht-plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Erwachsene mit plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Erwachsene mit ECOG Performance-Status 2 als

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IMpower110, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm A Atezolizumab - Arm B platinbasierte Chemotherapie, i. e. <ul style="list-style-type: none"> o nicht-plattenepithel: Cis- oder Carboplatin + Pemetrexed o plattenepithelial: Cis- oder Carboplatin + Gemcitabin <p>In die Studie wurden 572 Patient*innen mit einem PD-L1 TPS $\geq 1\%$ aufgenommen. Die Zulassung umfasst nur die Patient*innen mit einer hohen PD-L1-Expression, definiert als Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ PD-L1-exprimierender Tumor (TC) oder $\geq 10\%$ tumorinfiltrierender Immunzellen (IC).</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.</p> <p>Ein confirmatorischer Datenschnitt erfolgte am 10. September 2018, ein weiterer explorativer Datenschnitt am 4. Februar 2020.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von IMpower110. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Atezolizumab gegenüber Chemotherapie mit einer Hazard Ratio von 0,76 und einem Median von 5,5 Monaten verlängert (HR 0,76).</p> <p>Nach Angaben im Dossier erhielten 34,7% der Patient*innen im Kontrollarm als Folgetherapie eine Immuntherapie. Dies kann einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben und dazu führen, dass der Einfluss der neuen Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zu Erwachsenen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor. Das Gesamtüberleben war in den Studien definiert als Zeit von der Randomisierung bis</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde im Atezolizumab-Arm gegenüber der Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,63 und einem Median von 3,1 Monaten verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Atezolizumab signifikant gesteigert.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome und Parameter der Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 und der visuellen Analogskala EQ-5D-3L erhoben. Bei der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Weitere Unterschiede wie Alopezie und Übelkeit/Erbrechen diskutieren wir bei den Nebenwirkungen.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zu Erwachsenen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.</p> <p>In der Studie IMPower110 wurden in der Endpunktkategorie Morbidität die Endpunkte Gesundheitszustand, anhand der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS), sowie die Symptomatik, anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LC-13, erhoben. Zu diesen Endpunkten hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie IMPower110 für</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>den adjustierten indirekten Vergleich eingereicht.</p> <p>Somit liegen für die Endpunktkategorie Morbidität keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.</p> <p>Für Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Eine bessere Übersicht über die Nebenwirkungen gibt die Auswertung der gesamten Studie IMpower110 [6]. Hier traten schwere Nebenwirkungen mit CTCAE Grad 3/4 mit insgesamt 30,1% unter Atezolizumab viel seltener als unter platinhaltiger Chemotherapie mit 52,5% auf. Nebenwirkungen mit Grad 3/4 unter</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zu Erwachsenen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Atezolizumab waren u. a. Pneumonie (2,4%), Hyperkaliämie (2,1%), Hyponatriämie (2,1%), Anämie (1,7%) und Fatigue (1,3%).</p> <p>Immunvermittelte Nebenwirkungen aller Schweregrade traten unter Atezolizumab bei 40,2% und im Chemotherapie-Arm bei 16,7% der Patient*innen auf, im Schweregrad 3/4 bei 6,6 vs 1,5%.</p> <p>Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 6,5% unter Atezolizumab niedriger als mit 16,3% unter platinhaltiger Chemotherapie.</p>	<p>Vergleich nach Bucher von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab zwischen den Behandlungsarmen vor. Dieser Effekt ist jedoch mit zu großen Unsicherheiten behaftet und wird als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen abzuleiten.</p> <p>Für Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 %</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er sieht beim adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator „platinbasierte Chemotherapie“ weder positive noch negative Effekte von Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab. Allerdings erlaubt die beschränkte Methodik nur einen Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben.</p> <p>Die Problematik der Definition der Subgruppen wird im IQWiG-Bericht nicht thematisiert.</p>	Für die Bewertung der Erwachsenen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, sind nur die Patientinnen und Patienten der IMPower110-Studie von

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Relevanz, welche eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einen Tumor-Proportion-Score [TPS] $\geq 50\%$ aufweisen.</p> <p>Grundlage für den Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMPower110 war die Bestimmung der PD-L1 Expression mit dem SP142-Test (Ventana PD-L1 Assay). Entsprechend beruht das zugelassene Anwendungsgebiet von Atezolizumab auf Daten einer Teilpopulation der Studie mit einer hohen PD-L1 Expression, die mit dem SP142-Test bestimmt wurde (Ausählung entsprechend dem Tumorzell- und Immunzell-Score (TC und IC)). Darüber hinaus wurde in der Studie IMPower110 die PD-L1 Expression des Tumorgewebes mit weiteren Tests untersucht, darunter auch mit dem 22C3-Test (Dako Commercial Ready Assay) bei 534 von 554 eingeschlossenen Erwachsenen (96 %; Ausählung</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>entsprechend dem Tumor-Proportion-Score (TPS)).</p> <p>In den Studien zu Pembrolizumab (KEYNOTE 042 und KEYNOTE 024), die in den adjustierten indirekten Vergleich miteinbezogen wurden, wurde die PD-L1 Expression mit dem 22C3-Test untersucht.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz und der Stellungnahme der Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass die verschiedenen Testsysteme zur Bestimmung der PD-L1 Expression unterschiedliche, nicht deckungsgleiche Patientenpopulationen mit hoher PD-L1 Expression identifizieren. Allerdings ist gemäß Zulassung von Atezolizumab und Pembrolizumab als Monotherapie kein spezifischer Test für die Bestimmung der PD-L1 Expression, sondern lediglich die Verwendung eines validierten Tests vorgeschrieben. Entsprechend hat für</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, sofern entsprechend der Zulassung ein validierter Test für die Bestimmung der PD-L1 Expression verwendet wurde, das konkrete Testsystem (z.B. 22C3, SP142) keine Relevanz. Die Auszählung der Zellen gemäß dem Tumor-Proportion-Score (TPS) und dem Tumorzell-Score (TC) ist identisch. Daher wird im Rahmen der Nutzenbewertung eine hohe PD-L1 Expression gemäß TPS und TC als äquivalent angesehen.</p> <p>Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien im indirekten Vergleich zu gewährleisten, legt der pharmazeutische Unternehmer bei der Bildung der relevanten Teilpopulation der IMPower110-Studie den 22C3-Test zugrunde. Bei der Prüfung der Konkordanz des SP142- und 22C3-Tests hat sich nur eine mäßige Übereinstimmung der Tests ergeben, was eine Unsicherheit für die</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studie IMPower110 darstellt. Die in den indirekten Vergleich eingeschlossene Teilpopulation der IMPower110-Studie entspricht nur zu 58 % der Patientenpopulation, für die die vorliegende Zulassung von Atezolizumab ausgesprochen wurde. In seinem Dossier konnte der pharmazeutische Unternehmer jedoch zeigen, dass die Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie IMPower110 zwischen der Zulassungspopulation und der Patientenpopulation, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurde, fast identisch sind. Daher wird die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der IMPower110-Studie für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9, 10].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab NSCLC 5</p>	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>IMpower110 wurde gestartet mit der Hypothese, dass neben der Expression von PD-L1 vor allem die Zahl genetischer Aberrationen ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf die Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab ist. Die genetischen Aberrationen wurden mittels des Tumor Mutational Burden (TMB) quantifiziert. Gleichzeitig wurden für die PD-L1-Expression zwei Parameter</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>herangezogen: TPS und Expression auf den Immunzellen. Im Kontext der Nutzenbewertung sind insbesondere diese Themen zu diskutieren:</p> <p>Prädiktive Marker für die Immuntherapie</p> <p>Ein wissenschaftlich- und praxisrelevantes Ergebnis von IMpower110 war, dass die Bedeutung des TMB nicht bestätigt werden konnte. Das heißt nicht, dass genetische Aberrationen mit Veränderung des immunologischen Profils von Tumorzellen nicht relevant sind für die Immunantwort, aber dass der hier eingesetzte Test nicht aussagekräftig ist.</p> <p>Weitere Analysen zeigten dann, dass insbesondere die Patient*innen mit hoher PD-L1 Expression sowohl der Tumor- als auch der tumorinfiltrierenden Immunzellen eine signifikant bessere Prognose unter Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie hatten. Diese Subgruppe war präspezifiziert und konnte für die Zulassung genutzt werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Mono-Therapie mit Atezolizumab ist Pembrolizumab. Dieser Immuncheckpoint-Inhibitor wurde bereits 2016 als Monotherapie zugelassen und ist eine passende ZVT. Allerdings trifft das nur auf Patient*innen zu, bei denen mehr als 50% der Tumorzellen eine PD-L1-Expression aufweisen und die nicht für eine Immunchemotherapiekombination in Betracht kommen.</p> <p>Der G-BA hat die Immunchemotherapie nur für Patient*innen mit einem TPS von >1 bis ≤50% als ZVT festgelegt. Hier gilt der TPS von >1 bis ≤50% als Surrogat für den in der Zulassungsstudie zusätzlich verwendeten Immunmarker der Expression von PD-L1 auf Tumorzellen.</p> <p>Endpunkte</p> <p>Die Begrenzung der Endpunkt-Bewertung auf die Mortalität ist weiterhin zu schmal. In diesem Verfahren kommt wieder die Problematik dazu, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinie auch im Kontrollarm eingesetzt werden konnten und dadurch ein Crossover-Effekt mit Einfluss auf die Berechnung der Gesamtüberlebenszeit entsteht.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 126 ff.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Welcher ist der beste Immuncheckpoint-Inhibitor?</p> <p>Inzwischen haben wir mit Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab drei Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Monotherapie von Patient*innen mit hoher PD-L1-Expression zur Verfügung. Die indirekten Vergleiche deuten eine ähnlich hohe Wirksamkeit an. Gleichzeitig deuten sich Unterschiede bei der Nebenwirkungsrate zugunsten von Atezolizumab an.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit wird durch Unterschiede in der PD-L1 Testung erschwert, bei der verschiedene Arten der PD-L1 Färbung und der Interpretation der Färbung eingesetzt werden. Der für Atezolizumab verwendete Ventana PD-L1 (SP142) scheint in einigen Studien eine kleinere NSCLC-Subgruppe als "stark" PD-L1 positiv zu identifizieren als der für Pembrolizumab verwendete 22C3-Assay. Gleichzeitig sind die identifizierten Subgruppen nicht deckungsgleich. Erst große randomisierte Studien mit direkten Vergleichen (Head to Head) der Art der PD-L1 Testung und der Medikation können belastbare Daten zum präferentiellen Einsatz spezifischer Präparate liefern.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patienten, die mehr als 10% PD-L1-exprimierende tumorinfiltrierende Immunzellen und weniger als 50% PD-L1-exprimierender Tumorzellen aufweisen, bietet Atezolizumab die einzige Möglichkeit einer Monoimmuntherapie.</p> <p>Mit Atezolizumab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Patient*innen mit hoher PD-L1 Expression zur Verfügung. Daten zum direkten Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren liegen nicht vor.</p>	<p>In der Erstlinienbehandlung wird aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen (bzw. einem Tumor Proportion Score [TPS] von 50 %) differenziert.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab für die Erstlinienbehandlung Erwachsener mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen bzw. einen Tumor-Proportion-Score [TPS] $\geq 50\%$ aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien IMPower110 (Atezolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) und KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 (Pembrolizumab versus platinbasierte Chemotherapie) nach Bucher.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab zwischen den Behandlungsarmen vor. Dieser Effekt ist jedoch mit zu großen Unsicherheiten behaftet und wird als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus dem adjustierten indirekten Vergleich lässt sich insgesamt keine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens ermitteln.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA somit fest, dass für Atezolizumab als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>metastasiertem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Für Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Patientenpopulation nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Daten</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		für die vorliegende Patientenpopulation nach. Diese hätten jedoch bereits regulär im Dossier vorgelegt werden können, weshalb die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Daten für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001)
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
6. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 383:1328-1339, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346)
7. Sezer A, Kilickap S, Gümüs M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 397:592-604, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
8. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al.: Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 387:1837-1846, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	15.09.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab – Tecentriq® (2021-06-01-D-671)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.09.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) im folgendem neuen bzw. noch nicht bewerteten Anwendungsgebiet:</p> <p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben (Europäische Arzneimittelagentur, 2021a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (Europäische Arzneimittelagentur, 2021b) sowie für den Wirkstoff Nintedanib <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (Europäische Arzneimittelagentur, 2021c) erhalten. BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Atezolizumab.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Atezolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater, auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Atezolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Atezolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Atezolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Arzneimittelagentur. (2021a). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Atezolizumab. Retrieved September 13, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Europäische Arzneimittelagentur. (2021b). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Afatinib. Retrieved September 13, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Europäische Arzneimittelagentur. (2021c). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Nintedanib. Retrieved September 13, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_de.pdf
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). IQWiG-Berichte - Nr. 1193 Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie). Retrieved September 13, 2021, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4848/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-671.pdf

5.4 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	20. September 2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Potsdamer Str. 8 10785 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Hintergrund</u></p> <p>Am 01. September 2021 wurde auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zum Präparat Atezolizumab (Tecentriq®) der Roche Pharma AG zu folgendem Anwendungsgebiet (AWG) veröffentlicht: <i>„Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.“</i></p> <p>Der G-BA legte, basierend auf dem Wortlaut des vorstehend genannten AWG folgende Subpopulationen und zugehörigen Vergleichstherapien fest.</p> <p>Subpopulation 1)</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von \geq 50 % (PD-L1-Expression)</p> <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab als Monotherapie <p>Subpopulation 2)</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von \geq 1 % und $<$ 50 % (PD-L1-Expression)</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), oder• Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, oder• Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel, oder• Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie), oder• Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie), oder• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) <p>Für Subpopulation 1 folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Subpopulation 2 berücksichtigt der pU in Modul 4 A seines Dossiers nicht.</p> <p>Für die Subpopulation 1 leitet der pU in seinem Nutzendossier auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher unter Einschluss der Studien IMpower110, KEYNOTE 024 über den Brückenkomparator</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>platinbasierte Chemotherapie gegen die festgelegte ZVT Pembrolizumab als Monotherapie für den Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE“ einen „Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen“ ab. In der Gesamtschau fordert der PU insgesamt jedoch lediglich einen „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“.</p> <p>Obwohl das IQWiG die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche für die Subpopulation 1 grundsätzlich akzeptiert, stuft es den Zusatznutzen von Atezolizumab in dieser Population als nicht belegt ein. Begründet wird dies damit, dass das Verzerrungspotenzial der in den indirekten Vergleich eingeflossenen Studien IMpower110 und KEYNOTE 024 bezüglich der Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils als hoch zu bewerten sei. Somit läge auf Basis der vorgenannten Studien keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines indirekten Vergleichs bezüglich dieser Endpunkte vor, so dass insgesamt keine verwertbaren Daten zu den UE-Endpunkten vorhanden seien.</p>	
<p><u>Stellungnahme Sanofi</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Subpopulation 1 des bewerteten Anwendungsgebietes als „nicht-belegt“ nicht nachvollziehbar.</p> <p>Auch wenn das Verzerrungspotential der Nebenwirkungsendpunkte der Studien IMpower110 und KEYNOTE 024, die für den indirekten Vergleich hinsichtlich der diesbezüglichen Zusatznutzenableitung herangezogen wurden, in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU im Modul 4 als hoch anzusehen ist, ist nach Ansicht von Sanofi die</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>damit seitens des IQWiG begründete vollständige Ablehnung des zugehörigen indirekten Vergleiches nicht gerechtfertigt.</p> <p>Insbesondere ist in diesem Kontext die Stärke des Effektes beim Zusatznutzen-begründenden Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ zu berücksichtigen (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,06; 0,63]). Eine Ereignisreduktion um 80% mit einem die obere Grenze für das Ausmaß „erheblich“ (0,75; s. vorgegebenen inferenzstatistische Schwellenwerte im IQWiG-Methodenpapier Version 6.0, Tabelle 13) noch deutlich unterschreitenden Konfidenzintervall, stellt einen dermaßen großen Vorteil in einer patientenrelevanten Nutzenkategorie dar, dass dieses Effektausmaß auch etwaige Ergebnisunsicherheiten aufgrund eines erhöhten Verzerrungspotentials der betrachteten Endpunkte ein Stück weit aufwiegt. Dieser Unsicherheit hat der pU auch bereits dadurch Rechnung getragen, dass er in seiner Gesamtschau keinen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen fordert, wie er sich aus dem genannten Endpunkt formal ergibt, sondern diesen auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen herabgestuft hat.</p> <p>Eine weitere Herunterstufung des Zusatznutzens seitens des IQWiG auf nicht-belegt erscheint Sanofi daher aus den dargelegten Gründen als unangemessen.</p>	<p>Aufgrund der vorliegenden Informationen werden die Patientenpopulationen sowohl zwischen den Studien IMPower110, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 als auch jeweils zwischen den Behandlungsarmen in den Einzelstudien als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.</p> <p>Bezüglich des Brückenkomparators „platinbasierte Chemotherapie“ sind Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der konkreten Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie und den Vorgaben, für welche Patientengruppe (platteneithelial/nicht-platteneithelial) die einzelnen Wirkstoffe bzw. Kombinationstherapien eingesetzt werden können, vorhanden. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in seiner schriftlichen Stellungnahme wurde eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei 39,8 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie IMPower110 durchgeführt. In der KEYNOTE 024 Studie erhielten 37 % der Erwachsenen eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Für die Studie KEYNOTE 042 liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Insgesamt stellen die Unterschiede bzw. fehlenden Angaben für den Brückenkomparator „platinbasierte Chemotherapie“ die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich nicht infrage, werden jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungsendpunkten berücksichtigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund fehlender Angaben kann die Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer nicht untersucht werden.</p> <p>Angaben zu Folgetherapien lagen für die Studie IMPower110 im Dossier nicht vor. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie in der relevanten Teilpopulation für den indirekten Vergleich analog der Zulassungspopulation bei etwa 30 % liegt. In der Studie KEYNOTE 024 lag der Anteil der Erwachsenen mit einer Folgetherapie bei 22,7 % bzw. 16,6 %. Für die Studie KEYNOTE 042 liegen keine Angaben zum Anteil der Folgetherapien für die relevante Teilpopulation vor. Daher kann aufgrund fehlender Angaben die Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Folgetherapien nicht eingeschätzt werden.</p> <p>Zusammenfassend wird die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich jedoch nicht verworfen.</p> <p>Da für Atezolizumab nur eine Studie vorliegt, ist keine Untersuchung der Homogenität möglich. Bezüglich der Studien zu Pembrolizumab wurde bei der Betrachtung des Endpunktes Gesamtüberleben keine bedeutsame Heterogenität festgestellt.</p> <p>In der Gesamtschau wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab zwischen den Behandlungsarmen vor. Dieser Effekt ist jedoch mit zu großen Unsicherheiten behaftet und wird als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus dem adjustierten indirekten Vergleich lässt sich insgesamt keine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens ermitteln.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA somit fest, dass für Atezolizumab als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit metastasiertem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Für Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer diese Patientenpopulation nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Daten für die vorliegende Patientenpopulation nach. Diese hätten jedoch bereits regulär im Dossier vorgelegt werden können, weshalb die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Daten für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	21.09.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq® Verfahrensnummer: 2021-06-01-D-671
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“ (Eisai GmbH 2020)• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai GmbH 2020) <p>Im Rahmen des sog. LEAP-Studienprogrammes (Lenvatinib + Pembrolizumab) wird u.a. die folgende Indikationserweiterung angestrebt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in erwachsenen Patienten/innen mit fortgeschrittenem und metastasierenden nicht-plattenepithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom Stadium IV, all-comer, in der Erstlinientherapie (vorläufiges Anwendungsgebiet).	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006, welche sich auf das o.g. geplante Anwendungsgebiet bezieht, läuft seit März 2019. Mit einer Einreichung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wird im April 2022 gerechnet.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Tecentriq® lautet:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).“ (Roche Pharma AG 2021) <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab/Tecentriq® im Anwendungsgebiet nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Stellungnahme: Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in dynamischen Anwendungsgebieten</u></p> <p>Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet wurde vom pharmazeutischen Hersteller Roche ein indirekter Vergleich (ITC) der randomisiert,</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kontrollierten Zulassungsstudie IMpower 110, sowie der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 durchgeführt. Dabei erfüllt die platinbasierte Chemotherapie laut Roche die Voraussetzungen eines einheitlichen adäquaten Brückenkomparsators.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller gibt an, dass zur Gewährleistung einer optimalen Vergleichbarkeit die Ergebnisse für Patienten mit einem PD-L1 hoch exprimierenden NSCLC herangezogen wurden, bei denen die hohe Expression von PD-L1 mittels 22C3-Assay und TPS (Tumor Proportion Score) bestimmt wurde (WT; TPS \geq 50 %, 22C3). (Roche Pharma AG, Modul 1)</p> <p>Nach Angaben des pharmazeutischen Herstellers im Modulteil 3.1.2 „Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird dargestellt, dass die Planung und Konzeption der IMpower 110 Studie auf dem ersten G-BA Beratungsgespräch vom 29. Oktober 2014 basiert. Zu diesem Zeitpunkt war der Therapiestandard im Anwendungsgebiet eine platinbasierte Chemotherapie. Krebsimmuntherapien waren zu diesem Zeitpunkt nicht zugelassen.</p> <p>Bei einem weiteren G-BA Beratungsgespräch am 03. April 2020 wurde für erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einem TPS von \geq 50 % (PD-L1-Expression), ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen Pembrolizumab Monotherapie als zVT festgelegt.</p> <p>Roche folgt der Festlegung der aktuellen zVT und leitet den Zusatznutzen über einen indirekten Vergleich ab. Darüber hinaus werden unterstützend und aus Gründen der Transparenz die Daten des direkten Vergleichs gegenüber des 2014 geltenden Therapiestandards,</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer platinbasierten Chemotherapie, dargestellt. (Roche Pharma AG, Modul 3A)</p> <p>Die Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert, vor allem bei Patienten mit einem PD-L1 hoch exprimierenden Tumor.</p> <p>Von besonderer Bedeutung war die Zulassung von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie der TPS PD-L1 $\geq 50\%$ Patientenpopulation im Jahr 2017. Neben Pembrolizumab und auch unabhängig des TPS PD-L1 Status haben sich auch andere Checkpointinhibitor-Therapien etabliert, wie z.B. Nivolumab, Ipilimumab und Atezolizumab. (S3 Leitlinie Stand 02/2018, Onkopedia Leitlinie Stand 07/2021)</p> <p>Diese zielgerichteten Wirkstoffe in Mono- oder Kombinationstherapie haben das Therapiespektrum nachhaltig erweitert. Sie erlauben eine differenzierte, evidenzbasierte, hochwirksame Therapie.</p> <p>Dieser dynamische Fortschritt im Anwendungsgebiet nutzt den Patienten und bereichert die Vielfalt der den behandelnden Ärzten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Entsprechend erfolgten rasch Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinien, die die Veränderungen der Standardtherapien der Erst- und Zweitlinien nun abbilden. Diese schnelle Entwicklung bringt allerdings auch schwierige Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten mit sich. Die Planung und Durchführung großer vergleichender kontrollierter Studien nimmt mehrere Jahre in Anspruch. In dynamischen Anwendungsgebieten wie dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom entsprechen die in der Studie berücksichtigten und zu Studienbeginn gültigen Standardtherapien zunehmend häufiger nicht</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehr den aktuellen Standardempfehlungen, wenn die Studien abgeschlossen und in die Nutzenbewertungsverfahren eingebracht werden können. Therapien, die zu Studienbeginn noch nicht zugelassen sind, können nicht als Kontrolltherapie berücksichtigt werden; sehr wohl aber zu Studienende bereits der neue Standard sein, gegen den vergleichende Daten gefordert werden. Dies trifft insbesondere im vorliegenden Fall zu, da Roche die Planung und Konzeption der IMpower 110 Studie auf den Ergebnissen des G-BA Beratungsgesprächs im Jahr 2014 basiert hat, sich der Therapiestandard im nichtkleinzelligen Lungenkarzinom aber bis zum Abschluss der Studie und Zulassung des neuen Anwendungsgebietes durch die EMA grundlegend verändert hat.</p> <p>Eisai bittet den G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die obigen Ausführungen entsprechend zu berücksichtigen und, neben dem vorgelegten adjustierten, indirekten Vergleich gemäß Bucher, auch die Daten des direkten Vergleichs gegenüber platinbasierter Chemotherapie der IMpower 110 in der Bewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 126 ff.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.65, Zeile 25 und folgend e	<p>Anmerkung: <u>Angaben zur GKV-Zielpopulation</u></p> <p>Im Kapitel 3 des IQWiG Berichtes Nr. 1193 „Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie“ werden die Angaben von Roche zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als rechnerisch nachvollziehbar beschrieben, allerdings geht das IQWiG von einer Unterschätzung aus. Im Weiteren werden einige kritische Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation zwar erläutert, jedoch nicht weiter konkretisiert. (IQWiG 2021)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eisai bittet das IQWiG um eine Konkretisierung (inklusive Quellenangaben) der Vorschläge zur Ableitung der Zielpopulation, die nicht zu einer Unterschätzung dieser führen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert-Koch-Institut prognostizierte Inzidenz</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>für das Jahr 2020 von 62 380 Patientinnen und Patienten herangezogen. Diese unterscheidet sich unwesentlich von der vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierten Inzidenz für 2021 von 62 583 Patientinnen und Patienten. Zudem wird alleinig die Inzidenz als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patientinnen und Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 80,3 – 82 % (50 091 – 51 152 Patientinnen und Patienten)2. Davon befinden sich 49,2 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IV (24 645 – 25 167 Patientinnen und Patienten)3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % - 78,5 % der Fälle durchgeführt (18 952 – 19 756 Patientinnen und Patienten)

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8% - 89,7%^{1,2}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % – 98,0 %³. In der Summe beträgt die Anzahl 15 431 – 17 367 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>5. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit PD-L1 hochexprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen bzw. Tumor-Proportion-Score [TPS] \geq 50 %) beträgt 28,9 % (4 460 – 5 019 Patientinnen und Patienten). Entsprechend liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $<$ 50% auf Tumorzellen bzw. einem TPS $<$ 50 % bei 71,1 % (10 972 – 12 348 Patientinnen und Patienten). Eine PD-L1-Expression von \geq 10 % auf Immunzellen haben 6 % der Patientinnen und Patienten³ (658 – 741 Patientinnen und Patienten).</p>

¹ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib (NSCLC, adjuvant), 29.09.2021

² Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), 28.10.2021

³ Kowanetz et al. Differential regulation of PD-L1 expression by immune and tumor cells in NSCLC and the response to treatment with atezolizumab (anti-PD-L1), Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 23; 115(43): E10119–E10126.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben sich:</p> <ul style="list-style-type: none">c) 3 940 – 4 430 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen bzw. einem Tumor-Proportion-Score [TPS] ≥ 50 %d) 580 - 650 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $< 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS < 50 % und einer PD-L1 Expression ≥ 10 % auf tumorinfiltrierenden Immunzellen <p>Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p>

Literaturverzeichnis

1. AWMF, DKH, DKG, 2018. "S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms" Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf. Abgerufen am 21.09.2021
2. DGHO, 2021. "Onkopedia Leitlinie zum Lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc (1)_Stand Juli 2021." Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. Abgerufen am 21.09.2021
3. Eisai GmbH, 2020. "Fachinformation LENVIMA® 4 mg/10 mg Hartkapseln." Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 21.09.2021
4. IQWiG, 2021. "Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-671." Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/>. Abgerufen am 21.09.2021
5. Roche Pharma AG, 2021a. "FachinformationTecentriq® 840 mg_1 200 mg" Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 21.09.2021
6. Roche Pharma AG, 2021b. "Modul 1_Atezolizumab." Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/>. Abgerufen am 21.09.2021
7. Roche Pharma AG, 2021c. "Modul 3A_Atezolizumab." Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/>. Abgerufen am 21.09.2021

5.6 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.09.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung zur Dosierung von Pembrolizumab (S. 67, Zeile 18ff)</p> <p>„Für Pembrolizumab ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation die Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie neben dem vom pU angegebenen Therapieschema (200 mg alle 3 Wochen; 17,4 Behandlungstage) auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (400 mg alle 6 Wochen; 8,7 Behandlungstage) möglich ist“. MSD stimmt dem Hinweis zur Dosierung von Pembrolizumab zu [1].</p>	<p>Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung werden beide Therapieschemata herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021.

5.7 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.09.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie ist zugelassen bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK (Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.</p> <p>Im Folgendem nimmt Novartis Pharma GmbH Stellung zu der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu oben genannter Indikation (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-671) [1].</p> <p><u>Patientenrelevanz der Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen</u></p> <p>Auf S. 47 der Nutzenbewertung nennt das IQWiG die patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung eingehen sollten. Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen (Gesamtansprechrates (Overall Response Rate ORR) und Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) sind hier nicht aufgeführt, werden jedoch von der Novartis Pharma GmbH als patientenrelevant in der Indikation NSCLC angesehen, wie im Folgenden begründet.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Endpunkt PFS ist ein kombinierter Endpunkt der Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Krankheitsprogression), wobei das Ereignis „Tod“ per se patientenrelevant ist. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) bewertet in der Leitlinie zur Evaluation von Krebsmedikamenten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als ein relevantes Kriterium für den Patientennutzen, sofern das Ausmaß des Therapieerfolgs mögliche Toxizitätsprobleme übersteigt und PFS und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) keinen gegensätzlichen Effekt zeigen [2]. In einer Stellungnahme der Scientific Advisory Group (SGF) des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) wurde das PFS zudem per se als eigenständiger klinisch relevanter Endpunkt bewertet. Dies gelte auch, wenn beim OS keine Verbesserung dokumentiert wurde, vorausgesetzt es zeigt sich kein Nachteil beim OS [3]. Für Patienten im Indikationsgebiet des metastasierten NSCLC, bei denen eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist, stellt die Verzögerung der Krankheitsprogression ein zentrales Therapieziel dar [4]. Durch das Fortschreiten der Erkrankung bzw. eine Tumorprogression kommt es zur Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen wie Bluthusten, Atemnot, Schmerzen, Fatigue und Appetitlosigkeit, die mit einem allgemeinen Verlust an Lebensqualität sowie Einschränkungen in Bezug auf die Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben assoziiert sind [5, 6]. Gemäß einer Studie von Herschbach et al. ist die Angst vor einer Krankheitsprogression die häufigste genannte Angst, welche in Zusammenhang mit der Erkrankung des Patienten steht [7]. Umgekehrt kann durch den Einsatz von Therapien, die die Tumorprogression hemmen, oftmals eine Stabilisierung der Tumorsymptomatik erreicht</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden [6]. In einer Patientenpräferenzstudie mit NSCLC-Patienten zeigen Bridges und Kollegen, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aus Patientensicht als direkter Vorteil wahrgenommen wird [8]. In der Gesamtheit ist eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit für den Patienten sehr wertvoll, weshalb zusätzliche Zeit ohne Krankheitsprogression einen hohen patientenrelevanten Nutzen aufweist.</p> <p>Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen stellt das Tumoransprechen als direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar [9]. Ein Ansprechen des Tumors kann direkt auf die Therapie zurückgeführt werden, da eine spontane Tumorregression ohne Therapie äußerst selten vorkommt [4]. Durch die Reduktion der Tumorlast kann die tumorbedingte Symptomatik verringert, der Allgemeinzustand verbessert und die Progression der Erkrankung aufgehalten werden [4, 6]. Eine möglichst lange Dauer des Ansprechens kann dabei für den Patienten als erstrebenswert erachtet werden. In Untersuchungen konnte eine Korrelation zwischen Tumoransprechen und Überlebenszeit sowie zwischen Tumoransprechen und einer Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität bei NSCLC-Patienten gezeigt werden [10, 11]. Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.</p> <p>Fazit: PFS und das Tumoransprechen (ORR, DOR) sind als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab für die Erstlinienbehandlung Erwachsener mit metastasiertem, nicht-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen bzw. einen Tumor-Proportion-Score [TPS] $\geq 50\%$ aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab vor.</p> <p>Für Erwachsene mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen und eine PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben, liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1193. Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: 121-69, Version 2.0, Stand: 10.09.2021. 2021 [abgerufen am 14.09.2021]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4848/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-671.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev. 5. 2017 [abgerufen am 14.09.2021]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012. 2012 [abgerufen am 14.09.2021]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf.
4. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1008-14.
5. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open*. 2014;4(10):e005762.
6. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(1):30-6.
7. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11.
8. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*. 2012;77(1):224-31.
9. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
10. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2946-54.
11. Tsujino K, Kawaguchi T, Kubo A, Aono N, Nakao K, Koh Y, et al. Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. *J Thorac Oncol*. 2009;4(8):994-1001.

5.8 Stellungnahme der Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.09.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentriq® NSCLC Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Vorgangsnummer 2021-06-01-D-671
Stellungnahme von	Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit dem 30.04.2021 ist Atezolizumab / Tecentriq® zugelassen als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinoms (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben (1).</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 10.09.2021 die Veröffentlichung der überarbeiteten Dossierbewertung (Version 2.0) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.</p> <p>Die Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Nutzenbewertung von Atezolizumab Stellung zu nehmen. Das Arzneimittel Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des NSCLC zugelassen (2), daher betrifft die Zulassung und Nutzenbewertung von Atezolizumab auch BMS.</p> <p>Im Folgenden nimmt BMS Stellung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet der Erstlinie des NSCLC und die Aufteilung der Population gemäß PD-L1 Status.</p>	
<p><u>Subgruppenbildung und Festlegung der zVT durch den G-BA</u></p> <p>Wie aus der G-BA Homepage und der Dossierbewertung Version 2.0 des IQWiG hervorgeht, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die zVT durch den G-BA analog zu den vorangegangenen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet (AWG) der Erstlinie des NSCLC ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen bestimmt. Hierbei ist anzumerken, dass Atezolizumab als Monotherapie nicht für alle Patienten in der Erstlinie des EGFR/ALK-negativen NSCLC zugelassen ist, sondern nur für solche Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen.</p> <p>Der G-BA definiert die zVT wie folgt (Stand der Information zur zVT gemäß G-BA Homepage: März 2020):</p> <p>a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen; Erstlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab als Monotherapie <p>b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (PD-L1-Expression), und ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen; Erstlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, oder • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel, oder 	

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie), oder• Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie), oder• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) (3) <p><u>Anmerkungen von BMS</u></p> <p>Zur Subgruppenbildung gemäß PD-L1 Expression und Festlegung der zVT für die Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) ist anzumerken, dass auch hier (wie in der Population mit PD-L1 <50%) eine Immunchemotherapie als mögliche zVT-Option berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Seit dem Jahr 2018 wurden mehrere Immunchemotherapien wie beispielsweise Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie oder auch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für beide NSCLC-relevanten Histologien und unabhängig von der PD-L1-Tumorexpression zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Ausgehend von diesen Zulassungen empfehlen alle relevanten Leitlinien, die nach diesen Zulassungen aktualisiert wurden, eine	

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immunchemotherapie unabhängig von der PD-L1-Tumorexpression (4, 5).</p> <ul style="list-style-type: none">• Des Weiteren haben die relevanten deutschen Fachgesellschaften im Rahmen kürzlicher Nutzenbewertungsverfahren im AWG der Erstlinie des NSCLC in ihren schriftlichen Stellungnahmen wie auch in den zugehörigen Anhörungen die Haltung vertreten, dass eine Immunchemotherapie auch für die Teilpopulation PD-L1 \geq 50 % eine geeignete zVT Option sei. So erläuterten Vertreter der Fachgesellschaften bei mündlichen Anhörungen des G-BA, dass eine Immunchemotherapie für die Teilpopulation PD-L1 \geq 50 % in der klinischen Praxis Anwendung fände. Gerade bei Patienten mit aggressivem Verlauf und hohem Remissionsdruck werde demnach eine Immunchemotherapie zugunsten einer Immun-Monotherapie bevorzugt eingesetzt (6,7).• Die DGHO empfiehlt analog in ihren schriftlichen Stellungnahmen im Rahmen der Nutzenbewertungen im AWG eine Immunchemotherapie unabhängig vom PD-L1 Status. Laut DGHO sei die Expression von PD-L1 ein Kontinuum und der Grenzwert von 50% nicht biologisch begründet. Somit sei die Unterteilung des AWG der Erstlinie des NSCLC gemäß PD-L1 Status artefiziell und entspreche nicht dem aktuellen Stand des Wissens und der Versorgung (8, 9). <p>Zusammenfassend erachtet BMS die Immunchemotherapie als geeignete zVT im Anwendungsgebiet der Erstlinie des EGFR/ALK-</p>	

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
negativen NSCLC, unabhängig von der PD-L1 Expression. Sie stellt nicht nur für erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50% (wo sie durch den G-BA schon in die Auswahl der zVT Optionen aufgenommen wurde), sondern auch für Patienten mit ≥ 50% und ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung eine Standard-Therapieoption dar.	Siehe Ausführungen auf S. 126 ff.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq. August 2021.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Opdivo. August 2021.
3. IQWiG. IQWiG-Berichte Nr. 1193, Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB. September 2021 [online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4848/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-671.pdf]
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom nicht-kleinzellig (NSCLC). Juli 2021.
5. European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 15 September 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung Wirkstoff Nivolumab (D-628) und Ipilimumab (D-629). April 2021. [online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-631/2021-04-27_Wortprotokoll_Nivolumab_D-628_Ipilimumab_D-629.pdf]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung Wirkstoff Atezolizumab (D-473). Februar 2020 [online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-494/2020-02-10_Wortprotokoll_Atezolizumab_D-473.pdf].
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zu zwei Verfahren der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab / Ipilimumab (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie). April 2021 [online verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/nivolumab/nivolumab-neues-anwendungsgebiet-nsclc-mit-ipilimumab-dgho-dgp-aio-stellungnahme-20210406.pdf/view>].
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Atezolizumab (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, in Kombination mit Carboplatin, nab-Paclitaxel). Januar 2020 [online verfügbar unter: [atezolizumab-neues-anwendungsgebiet-nsclc-nicht-plattenepithel-nabpaclitaxel-dgho-dgp-aio-stellungnahme-20200123.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/atezolizumab/atezolizumab-neues-anwendungsgebiet-nsclc-nicht-plattenepithel-nabpaclitaxel-dgho-dgp-aio-stellungnahme-20200123.pdf)].

5.9 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.9.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Atezolizumab (Tecentriq) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Atezolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen.</p> <p>Für (A) Patienten mit einem Tumor Proportion Score von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) legt der G-BA Pembrolizumab als Vergleichstherapie fest.</p> <p>Für (B) Patienten mit einem Tumor Proportion Score von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ legt der G-BA mehrere Therapiealternativen fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufweisen, einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines akzeptierten adjustierten indirekten Vergleichs, bei dem das Institut jedoch keine signifikanten Effekte sieht. Nach Angaben des G-BA wurde die Patientengruppe (B) in der ersten Version der IQWiG-Bewertung nicht abgebildet. Hierzu wurde eine am 10. September ausgetauschte Nutzenbewertung veröffentlicht. Für die Patientengruppe der Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (PD-L1-Expression) sieht das IQWiG einen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen als nicht belegt an. Diese Fragestellung sei im Dossier nicht berücksichtigt worden.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund eines Vorteils bei Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> <p>Der Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit nicht gerechtfertigt. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Atezolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten,</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Atezolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Atezolizumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Oktober 2021

von 10:00 Uhr bis 11:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Hildebrandt

Frau Dr. Sibbe

Frau Dr. Hell

Frau Dr. Hieke-Schulz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Henschel

Frau Urbisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Niemann

Frau Dr. Lampert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber

Frau Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. v. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Huber

Herr PD Dr. Eberhard

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Scheel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Isabela

Frau Dr. Pointner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Zehaczek

Frau Dr. Handrock

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol Mayers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Ulbrich

Frau Friedrich

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Frau Meyer

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, wir dürfen wieder eine Vielzahl von Anhörungen durchführen. Wir beginnen mit dem Tagesordnungspunkt 4.1.1, das ist Atezolizumab als Monotherapie, angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC. Wir haben im Bewertungsverfahren auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. September 2021 Stellungnahmen erhalten von Roche Pharma als pharmazeutischem Unternehmer, dann eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgruppe Internistische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann eine Stellungnahme von Novartis Pharma, von MSD Sharp & Dohme, von Eisai, von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, von Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die lästige Anwesenheitskontrolle durchführen, weil wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Roche Pharma müssten zugeschaltet sein Herr Hildebrandt, Frau Dr. Sibbe, Frau Dr. Hell und Frau Dr. Hieke-Schulz, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Professor Dr. Huber, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Eberhardt, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Privatdozent Dr. Scheel, für Boehringer Ingelheim Herr Dr. Henschel und Frau Urbisch, für Sanofi Frau Dr. Niemann und Frau Dr. Lampert, für Eisai Frau Dr. Hüber und Frau Dr. Schneider, für MSD Herr Isabela und Frau Dr. Pointner, für Novartis Frau Zehaczek und Frau Dr. Handrock – Fragezeichen, okay –, dann Frau Dr. Ulbrich und Frau Friedrich für Bristol sowie Frau Meyer und Herr Dr. Rasch für den vfa. Ist noch jemand da, der nicht adressiert worden ist? – Das ist nicht der Fall. – Ich sehe gerade, Frau Dr. Handrock ist auch anwesend. Sie war nicht zu hören, hat sie uns gerade geschrieben. Dann haben wir sie alle.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zum Wirkstoff in diesem Anwendungsgebiet – es ist ein neues Anwendungsgebiet – vorzutragen, danach werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Roche? – Herr Hildebrandt, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Hildebrandt (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir uns einleitend zum Verfahren äußern können. Bevor ich zum eigentlichen Verfahren komme, würde ich gerne, wie üblich, kurz das Team vorstellen, wenn Sie gestatten. Mit mir im Raum sitzen zum einen Frau Dr. Sibbe; sie vertritt die Abteilung Market Access und war für die Projektleitung des Dossiers verantwortlich, zum anderen Frau Dr. Hell, sie vertritt die Abteilung Medizin, und Frau Dr. Hieke-Schulz; sie vertritt die Bereiche Statistik und Epidemiologie. Ich selbst bin Teamleiter im Bereich Nutzenbewertung der Roche Pharma AG.

Jetzt zum Verfahren, das heute zu diskutieren ist: Das dem Verfahren zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Atezolizumab bezieht sich auf die Erstlinienbehandlung als Monotherapie von Patienten mit metastasiertem PD-L1-hochexprimierendem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ein ALK-positives NSCLC. Die Patienten im neuen Anwendungsgebiet werden also mit palliativer Zielsetzung behandelt. Unbehandelt ist die Prognose des metastasierten NSCLC mit einer mittleren Überlebenszeit von sieben Monaten ungünstig, die gemittelten relativen Fünfjahresüberlebensraten betragen nur 15 Prozent für betroffene Männer und 21 Prozent für betroffene Frauen, und mehr als 50 Prozent der Patienten mit NSCLC befinden sich bei der Erstdiagnose bereits im fortgeschrittenem Stadium. Daher gibt es

nach wie vor einen hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen, insbesondere für Patienten, die aufgrund ihrer Krankheitssituation auf gut verträgliche Monotherapien angewiesen sind. Bezüglich der Bewertung von Atezolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist Roche der Auffassung, dass die Zulassungspopulation der PD-L1-Hochexprimierer gesamthaft gegenüber Pembrolizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bewertet werden sollte.

Grundlage für diese Bewertung ist ein adjustierter indirekter Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab auf der Grundlage der Studie IMpower 110 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042. Das IQWiG erkennt in seiner Nutzenbewertung an, dass diese Studien grundsätzlich für einen indirekten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab geeignet sind. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigen sich in diesem indirekten Vergleich numerische, allerdings statistisch nicht signifikante Vorteile von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass das Gesamtüberleben unter den beiden Therapien vergleichbar ist. Bezüglich der Verträglichkeit bewertet das IQWiG die Ergebnisse für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse als nicht ausreichend ergebnissicher und lässt diese nicht in den indirekten Vergleich einfließen.

Aus Sicht von Roche werden damit die Vorteile, die Atezolizumab den Patienten in der Verträglichkeit bietet, nicht ausreichend gewürdigt. So ergeben sich numerische Vorteile bei den Endpunkten Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Grades, schweren unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie ein statistisch signifikanter, deutlicher Vorteil bei Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Hier ist es so, dass das Risiko, die Therapie mit Atezolizumab abzubrechen, gegenüber Pembrolizumab um 80 Prozent reduziert war und insbesondere Pneumonitiden als Abbruchgrund unter Atezolizumab deutlich seltener als unter Pembrolizumab waren. Im Unterschied zur Bewertung durch das IQWiG hält Roche die Ergebnissicherheit der Analysen zur Verträglichkeit für ausreichend robust, um in der Bewertung berücksichtigt zu werden, und das aus folgenden Gründen:

Erstens. Aufgrund der sehr hohen Effektgröße im Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit gegeben.

Zweitens. Die Analysen zum Endpunkt Therapieabbruch einer ergänzenden Metaanalyse unter Einbeziehung von Verträglichkeitsdaten aus der Studie KEYNOTE 042 zeigen konsistente Ergebnisse zum indirekten Vergleich der Studien IMpower 110 und KEYNOTE 024. Das weist darauf hin, dass der Vorteil in diesem Endpunkt nicht durch Störgrößen alleine erklärbar ist.

Drittens. Die Bedenken des IQWiG am unterschiedlichen Anteil von Patienten mit einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed in den Studien des indirekten Vergleiches haben wir mit der Stellungnahme adressiert. Anders als vom IQWiG in der Bewertung beschrieben, sind die Anteile von Patienten mit einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie in den Kontrollarmen aller Studien vergleichbar. Damit stellt die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed keinen erhöhten Unsicherheitsfaktor für die Ergebnisse der Effektivität dar.

Wie eingangs angesprochen, sollte die Bewertung von Atezolizumab nach Ansicht von Roche gesamthaft erfolgen und nicht in zwei separate Fragestellungen aufgeteilt werden. Die zur Diskussion stehende Unterscheidung in Hoch- und Niedrigexprimierer nach dem Tumor-Proportion-Score, TPS, ergibt sich aus der Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Zulassung von Atezolizumab als Monotherapie wiederum bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit einem PD-L1-hochexprimierenden NSCLC, und die Zulassung definiert zur Bestimmung dieser Hochexpression auch keinen spezifischen der verschiedenen PD-L1-Tests. Durch die Unterteilung der Wertung in zwei Fragestellungen entsteht eine scheinbare Aufteilung in Patienten, deren Tumoren eine hohe bzw. niedrige PD-L1-Expression aufweisen. Das entspricht nicht dem Kontext der Zulassung von Atezolizumab.

Wie vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 3. April 2020 erläutert, haben wir im Dossier dargelegt, warum die Zulassungspopulation der PD-L1-Hochexprimierer aus der Studie IMpower110 eine Annäherung an eine Population mit TPS > 50 Prozent darstellt. Hier haben wir insbesondere gezeigt, dass sich die PD-L1-hochexprimierenden Patienten aus IMpower 110 bezüglich ihrer Charakteristika in Wirksamkeit und Verträglichkeit nahezu identisch verhalten, unabhängig davon, welches Testsystem zur Bestimmung dieser Hochexpression verwendet wird.

Damit ist aus Sicht von Roche eine ausreichende Annäherung der Zulassungspopulation aus IMpower 110 an die Population TPS > 50 Prozent gegeben und die gesamthafte Bewertung der IMpower 110-Zulassungspopulation gegenüber der zVT Pembrolizumab möglich. Auch wenn wir hier eine unterschiedliche Auffassung haben, haben wir mit unserer Stellungnahme die Daten aus der Zulassungsstudie IMpower 110 für die Population der zweiten Fragestellung nachgereicht. Hier handelt es sich allerdings um die Betrachtung einer kleinen Teilpopulation der Zulassungspopulation, die, wie ich schon erwähnt habe, nur durch die Bestimmung der PD-L1-Expression mittels TPS entsteht. Wie zu erwarten, lassen sich aufgrund der kleinen Patientenzahlen keine Unterschiede zur Behandlung mit einer Chemotherapie im Kontrollarm zeigen. Jedoch müsste nach Auffassung von Roche die Vergleichstherapie zur zweiten Fragestellung auch nicht eine Chemotherapie sein, sondern die Kombinationstherapie von Chemotherapie und Krebsimmuntherapie, da eine alleinige Chemotherapie im heutigen Therapiealltag nur noch eine untergeordnete Rolle spielt.

Zusammenfassend lässt sich damit aus Sicht von Roche festhalten: Die Bewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte sich auf eine Fragestellung beziehen, die Beurteilung des Zusatznutzens von Patienten mit hoher PD-L1-Expression, unabhängig vom verwendeten Testsystem gegenüber der zVT Pembrolizumab. In diesem indirekten Vergleich zeigt sich ein vergleichbares Gesamtüberleben unter den beiden Therapien. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit sind von ausreichend hoher qualitativer Ergebnissicherheit, sodass sie in der Bewertung zu berücksichtigen sind. Hier zeigen sich Vorteile von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab, insbesondere eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 80 Prozent für ein Abbrechen der Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse. Damit besteht in der Gesamtschau für Atezolizumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Monotherapie mit Pembrolizumab. – Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir sind gespannt auf die sich nun anschließende Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hildebrandt, für diese Einführung. Ich schließe mit meinen ersten beiden Fragen direkt an die Punkte an, die Sie zuletzt adressiert haben. Mich würde aus Sicht der Kliniker interessieren, wie sie im vorliegenden Anwendungsgebiet die Relevanz der Patientengruppe mit einem TPS unter 50 Prozent und einer PD-L1-Expression auf Immunzellen von ≥ 10 Prozent überhaupt einschätzen. Es ist die Frage, wie sinnvoll Differenzierungen hier sind. Und dann – Sie hatten es angesprochen – die Testsysteme. Aus der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen geht hervor, dass die notwendigen immunhistochemischen Tests zur Bestimmung der PD-L1-Expression unterschiedliche, nicht deckungsgleiche Patientenpopulationen mit einer PD-L1-Expression identifizieren. Da würde mich interessieren, wie damit in der Versorgung, insbesondere bei der Therapieentscheidung für eine bestimmte Immuncheckpointmonotherapie mit PD-L1-Schwellenwert laut Zulassung umgegangen wird; denn das ist hier ein relativ großes Problem, wenn man sich die Zulassung anschaut. Vor diesem Hintergrund wäre eine Rückmeldung aus der Praxis wichtig. Gibt es dazu eine Wortmeldung, eine Einlassung? – Ich sehe Herrn Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen! Ja, wir sehen es genauso. Das sind die kritischen Fragen. Die schwierigste Frage ist: Wie gehen wir mit diesem anderen TPS-Score um bis auf die Immunzellen? In vorausschauendem Gehorsam haben wir uns erlaubt, Privatdozent Dr. Scheel aus Köln einzuladen. Er ist dort in der Pathologie und Mister PD-L1.

Mein Vorschlag wäre, dass er zuerst etwas zur Methodik sagt und wir dann auf die klinischen Implikationen eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wunderbar, machen wir es so. – Herr Scheel, bitte.

Herr PD Dr. Scheel (DGHO): Vielen Dank. – Tatsächlich ist es so, dass sich die AtezolizumabStudien in zwei Punkten von der bisherigen PD-L1-Testung unterscheiden. Das eine ist die Art der Testung, und – ganz wichtig – die Interpretation, was gerade vorgestellt wurde. Wir haben diese zusätzliche Population an IC-positiven Patienten, die einen niedrigen TPS aufweisen, die auch als PD-L-high definiert sind. In den bisher genannten Vergleichsstudien ist es so, dass PD-L-high durch einen hohen TPS ≥ 50 Prozent definiert ist. Das heißt, wir haben hier eine Unterpopulation von Patienten, die quasi nur in diesen Studien so untersucht worden ist. Entsprechend erscheint es durchaus relevant, dass auch diese Population so Berücksichtigung findet, und quasi berücksichtigt wird, dass es unterschiedliche Definitionen dazu gibt, was unter PD-L1 stark positiv definiert worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scheel, sprechen Sie noch? Nein, das wars. Okay. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der Punkt ist genau der, den Herr Scheel gemacht hat und der eben kurz anklang. Die Gruppen sind überlappend, aber nicht identisch. Es gibt Patienten mit sehr hohem TPS-Score über 50 Prozent, die auch hohe IC-Scores haben, aber es gibt eine zusätzliche Gruppe, die da nicht hineinfällt und nicht erfasst würde und die in der jetzigen Indikation mit Atezolizumab die Chance hat, nur den Immuncheckpointinhibitor zu bekommen. Die halten wir für relevant. Wir hatten unsere Stellungnahme auch so organisiert, zu sagen: Die sind mit der zweiten Gruppe nicht komplett überlappend, die Sie mit 10 bis 50 Prozent als Subgruppe definiert hatten. Das ist eine eigene Gruppe, die aufgeführt werden muss, für die es leider keinen Vergleich gibt. Tut uns leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu noch Ergänzungen von Herrn Huber oder Herrn Eberhardt? Sonst würde ich Herrn Jantschak das Wort geben. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Sorry, ich hatte gerade eine schlechte Internetverbindung. – Ich muss sagen, ich habe auch eine sehr gespaltene Meinung dazu. Es ist für uns sehr schwierig, dass wir es hier mit zwei unterschiedlichen Scoresystemen zu tun haben. Wir müssen lokal eine sehr enge Zusammenarbeit mit unseren Pathologen haben. An den großen Zentren und in den niedergelassenen Pathologien ist es mittlerweile so, dass hier doch eine sehr gute Zusammenarbeit stattfindet. Aber es ist für uns trotzdem nicht ganz einfach.

Ich will aber einen Punkt zu bedenken geben: PD-L1 ist ein schwieriger Marker. Als Kliniker aus der Praxis haben wir die Erfahrung gemacht, dass diese Null-eins-Entscheidung zwischen Hochexprimierer und Niedrigexprimierer nicht die Klinik abbildet. Da ist es wirklich interessant gewesen, dass die Firma Roche mit der Analyse des lymphozytären Infiltrates und der Messung einen zusätzlichen Parameter hineingebracht hat, der wahrscheinlich in diesem ganzen mechanistischen Ablauf zur Wirkung der Immuntherapie wichtig ist. Insofern ist das für uns doch ein wichtiger Punkt, der vielleicht in Zukunft weitere Konsequenzen haben wird, nämlich wenn es um den Mechanismus dieser Immuntherapie geht, der letztlich immer noch nicht hundertprozentig verstanden ist. Insofern ist es eine gute Ergänzung, dass mit diesem Scoring-System zusätzlich diese Immunzellinfiltrate analysiert werden. Ich glaube, das ist das, was uns in der Praxis hilft, gewisse Populationen – das sind kleine Populationen – mit hineinzunehmen, bei denen der klassische TPS-Wert nicht erhöht ist, aber wenn man diesen Zusatzscore benutzt, hat man hier die Möglichkeit, in der Firstlinetherapie so eine Substanz einzusetzen. Das ist klinisch für einige Patienten von Relevanz, aber es ist eine kleine Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eberhardt. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Frau Hell vom pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Danke. – Ich habe eine Rückfrage an Herrn Scheel dazu. Wie groß ist diese Gruppe, die sich hier ergibt, die nur diesen hochexprimierenden Status auf den Immunzellen hat? Eine zweite Frage gleich anschließend dazu: Wie wird das in der Praxis gemacht? Wenden Sie beide Tests an, also sowohl den Roche-Test als auch den 22C3-Assay, und kann dieses 22C3-Assay auch eingesetzt werden, um den Status auf den Immunzellen festzustellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Scheel, bitte.

Herr PD Dr. Scheel (DGHO): Die Gruppe ist relativ klein. Aus den Studiendaten geht hervor, dass es um die 6 Prozent sind. Tatsächlich ist das aber etwas, was in der Praxis so vorkommt, dass man eine wirklich kräftige PD-L1-Expression hat, die aber nicht aus den Tumorzellen stammt, sondern ausschließlich aus tumorinfiltrierenden Immunzellen. Ja, klein, aber es kommt vor. Ich meine, bei gewissen TKIs suchen wir nach Mutationen, die deutlich seltener sind als dieses.

Zu der Art der Testung: Das ist noch ein wenig Gegenstand der Diskussion. Wir haben in Deutschland die Situation, dass wir als Pathologen gehalten sind, mit einem validierten Testsystem zu arbeiten, was eine gewisse Methodenfreiheit gestattet. Ich bin unsicher, ob es derzeit schon eine abschließende Meinung dazu gibt, wie man damit umgehen muss, dass es unterschiedliche Arten der PD-L1-Testung gibt und ob schon jemand einen Weg gefunden hat, es so zu validieren, den bisherigen TPS wie der 22C3-Assay und den IC-Score sowie SP142, vom selben Test abzulesen. Grundsätzlich sind alle Zellen auf dem Schnitt enthalten. Mein persönliches Vorgehen ist so, tatsächlich beide Tests durchzuführen, also einen Test wie 22C3 nach Art, wie wir es validiert haben, und SP142 auf der Ventana-Plattform, um dann beide Scores studienanalog erheben zu können. Ich könnte mir vorstellen, dass es darauf hinausläuft, dass es letztlich Verantwortung des durchführenden Pathologen bleibt, den jeweiligen Score validiert zu erheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheel. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau Hell vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Frau Kunz vom GKV-SV. – Frau Hell, bitte.

Frau Dr. Hell (Roche): Ich wollte darauf hinweisen, dass wir gesagt haben, diese Tests sind nicht überlappend und dass wir uns im Dossier herangetastet haben, indem wir eine Annäherung an den TPS ≥ 50 Prozent beschrieben haben. Wie haben wir das gemacht? In der Studie ist es so, dass beide Tests verwendet worden sind, der SP142 und der 22C3, und wir haben uns beide Populationen angeschaut, die mit dem anderen Testsystem als Hochexprimierer gelten, und haben die Patientencharakteristika verglichen, die Wirksamkeit, also die Ergebnisse gegenüber Chemotherapie im Hinblick auf Gesamtüberleben, im Hinblick auf Verträglichkeit überprüft und aufgrund dieser klinischen Daten zeigen können, dass sich diese Patientenpopulationen gleich verhalten und daraufhin aufgrund der klinischen Datenübertragbarkeit von der einen auf die andere Population abgeleitet. Das ging vielleicht etwas unter, das hatte Herr Hildebrandt im Eingangsstatement beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hell, für diese Erläuterung. – Dann habe ich Frau Kunz vom GKV-SV, danach Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Guten Tag! Ich habe eine Frage zur Verteilung von TC3 und IC3. Kann man sagen, wie das Verhältnis von TC3 zu IC3 ist und wie viele Patienten gleichzeitig TC3 und IC3 haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Scheel.

Herr PD Dr. Scheel (DGHO): Es gibt Fälle mit überlappender schwacher Expression von TC und IC, und es gibt Subgruppen mit sehr starker Expression von TC oder IC. Das kann manchmal

ganz erstaunlich sein, dass man eine starke Expression macht, und wenn man zusätzliche Tests macht, um zu schauen, welche Zellen das sind, sieht man, dass es nicht die Tumorzellen, sondern ausschließlich die Immunzellen sind; wiederum ein kleiner Teil, aber es kommt vor, dass die tatsächlich IC über 10 Prozent haben und die Tumorzellen annähernd negativ sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Scheel. – Frau Kunz, ist das okay, oder Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: So ganz konnte ich die Antwort jetzt nicht nachvollziehen. Also, gibt es auch Patienten, die beides haben, TC3 und IC3, also IC über 10 und TC über 50?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scheel.

Herr PD Dr. Scheel (DGHO): Ich würde das nicht ausschließen, aber der häufigere Fall ist, dass es entweder TC3 oder die kräftige Expression ist. Entweder TC3 oder IC3, das korreliert mit unserem bisherigen biologischen Verständnis der zugrundeliegenden Vorgänge.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Darf ich noch einmal nachfragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Kunz: Können Sie das Verhältnis von IC3 zu TC3 sagen?

Herr PD Dr. Scheel (DGHO): Über den Daumen gepeilt ist TC3 ungefähr ein Drittel der Fälle, wohingegen IC3 eher seltener ist. Ich glaube, 6 bis 8 Prozent waren die Zahlen, ich meine 6 Prozent in den Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Okay, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller hat eine Nachfrage, dann Herr Wörmann und Frau Hell. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage an Sie, Herr Dr. Scheel. Sie haben eben Frau Kunz erläutert, dass heutzutage distinkte TC-Expression deutlich häufiger ist, IC3, hatten Sie vorhin gesagt, ungefähr 6 Prozent. Ich hatte es so verstanden, als Sie es das zum ersten Mal gesagt haben, dass die Gruppe, die sozusagen keine Expression auf den Tumorzellen hat und nur auf den Immunzellen und diese Schwelle von 10 Prozent überschreitet, dass das 6 Prozent wären. Wenn Sie das noch mal klarstellen könnten?

Die zweite Frage: Sie haben kurz gesagt, dass Sie persönlich in der Praxis beide Tests durchführen. Dazu ist meine Frage: Wie häufig haben Sie abweichende Ergebnisse, also wo nur der eine Test anschlägt? Da meine ich nicht die Tumor- und Immunzellen, sondern die beiden Tests, die zur Verfügung stehen, und wie gehen Sie dann in solchen Fällen vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scheel.

Herr PD Dr. Scheel (DGHO): Genau, die 6 Prozent beziehen sich auf die Gruppe IC3 und TC < 3. Das heißt, positiv nur nach IC-Auswertung. Ich habe das bei mir nicht systematisch analysiert, wie sich die Tests zueinander verhalten. Da würde ich eher auf die Literatur verweisen, in der doch systematisch eine große Anzahl an Zellen untersucht wurde, sodass man die Schnittmengen und Überlappungen bzw. distinkten Subgruppen besser betrachten kann. Es gibt diskordante Fälle, das ist keine Frage, weil die Tests unterschiedlich sind. Man muss dann schauen, für welchen Zweck getestet wird. Das ist wichtig. Nehme ich das Ergebnis, um eine Entscheidung für das Pembrolizumab oder für das Atezolizumab zu treffen? Da muss man schauen, welches der zugehörige Score ist. Score und beabsichtigtes Medikament müssen zueinander passen, damit man quasi eine durch die Studien gedeckte Entscheidung treffen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheel. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Dann habe ich das jetzt verstanden. Im Zweifelsfall geht es danach, welches Medikament man einsetzt, als wenn man nur ein Ansprechen in einem Bereich hat und dann das jeweilig von der Zulassung dazu passende Medikament. Ich habe auch mitgenommen: Es sind Einzelfälle. Sie haben aber gesagt, dass Sie hier nur einen begrenzten Erfahrungsschatz haben. Aber es sind aus Ihrer praktischen Erfahrung vor Ort eher Einzelfälle, bei denen es sozusagen abweichende Ergebnisse mit beiden Tests gibt. Wenn ich das falsch verstanden habe, korrigieren sie mich bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scheel, so hatte ich Sie auch verstanden, es ist richtig wiedergegeben.

Herr PD Dr. Scheel (DGHO): Es ist grundsätzlich korrekt. Ich meine, insgesamt ist das Verhalten der verschiedenen PD-L1-Tests sehr umfangreich untersucht worden, und es ist eine ziemlich komplexe Thematik, die an der Stelle ein wenig den Rahmen sprengt. Da würde ich eher darauf verweisen, dass es dem Pathologen obliegt, einen Test durchzuführen, der hinreichend validiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie hatten noch eine Bemerkung in den Chat geschrieben. Vielleicht könnten Sie das kurz ausführen. Danach würde ich Herrn Wörmann, Frau Hell, Herrn Jantschak, Herrn Huber das Wort erteilen und danach noch einmal Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband, weil das, glaube ich, ganz wichtig ist, Herr Dr. Eberhardt, was Sie uns jetzt haben wissen lassen.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur kurz klarmachen: PD-L1 ist kein wirklich optimaler Marker. Wir haben es hier nicht mit dem, was wir von dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit der schönen direkten Beziehung kennen, auf der einen Seite Treibermutation, und dann wirkt dieser Tyrosinkinase-Inhibitor, zu tun, also diese enge Beziehung von Marker, nämlich Mutation, Treibermutation und dann möglicher Therapieoption, sondern PD-L1 ist ein Marker, der eigentlich eine Netzwerkstruktur beschreibt, nämlich das Netzwerk Tumorzelle und T-Zellen; und das ist komplexer. Das ist nicht nur eine molekulare Veränderung, sondern da gibt es molekulare Veränderungen auf der Tumorzelle, auf der T-Zelle und das Netzwerk davon. Deshalb ist das naturgemäß komplizierter und auch für die besten Wissenschaftler momentan noch nicht so richtig fassbar. Deshalb können wir uns der Realität nur mit komplexeren Markerkonstellationen größtmöglich annähern. Das passt genau dazu, dass man hier mit dem einen Marker, dem TPS, nicht alle erwischt. Dann kann man, wenn man die Lymphozyten untersucht und analysiert, tatsächlich noch eine kleine Population finden, und man kann darüber reden, aber 6 Prozent sind tatsächlich nicht so klein. Da hat der Pathologe absolut recht. Bei dieser kleinen Population kann man über die Lymphozyten herankommen, dass hier ein Ansprechen mit dem anderen Medikament stattfinden kann. Das beschreibt meiner Ansicht nach sehr gut die Situation, die wir hier haben. Wir dürfen das nicht von der molekular gezielten Therapie übertragen. Machen wir uns nichts vor: Die Immuntherapie ist nicht so molekular gezielt, wie wir es als Therapeuten gerne hätten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich muss jetzt bei allem Respekt gegenüber meinem hochwissenschaftlich aktiven Kollegen kurz in die Realität zurückführen. In der Verordnung müssen wir uns an die Zulassung halten. Aber hier ging es um die Frage: Was macht diese IC10-Population zusätzlich? Ich glaube, diese Zahl von 6 Prozent, die Herr Scheel genannt hat, ist ziemlich realistisch. Das ist zum Beispiel häufiger als ALK-Positivität, als ALK-Mutation. Das heißt, wir haben eine Gruppe von Patienten, die nur mit diesem Test und nur in der Atezolizumab-Studie zusätzlich identifiziert wurden, und die machen etwa diese 6 Prozent aus. Dass wir in Zukunft mit einer Studie vielleicht andere Marker haben, ja, das wünschen wir uns, aber in der Verordnung sind das die Regeln, an die wir uns im Moment halten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Hell.

Frau Dr. Hell (Roche): Ich will jetzt nicht mehr viele Worte machen, weil alles schon gesagt worden ist. Ich wollte darauf hinweisen, dass es genau so ist, dass ein kleiner Teil nur eine positive Expression auf Immunzellen aufweist, aber dass der Rest entweder nur auf Tumorzellen oder auf Tumorzellen und Immunzellen als PD-L1-Hochexprimierer klassifiziert ist und nur der kleine Teil über die IC3 als PD-L1-Hochexprimierer. Unter dem Strich: Alles Patienten mit dem PD-L1-hochexprimierenden NSCLC.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hell. – Dann würde ich jetzt Herrn Professor Huber vorziehen, dann Herrn Jantschak und Frau Kunz. – Herr Professor Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich wollte auf die Diskussion eingehen, die Herr Eberhardt angestoßen hat und darauf hinweisen, dass PD-L1 im Gegensatz zu genetischen Alterationen ein dynamischer Marker ist, das heißt, er hängt von dem Zeitpunkt ab, an dem ich ihn entnehme, und dass er durchaus nicht homogen ist. Das heißt, es kann durchaus sein, dass in einer Biopsie ein anderer Status erfasst wird als in einer Biopsie daneben. Wir müssen damit leben. Ich denke, die Verschreibungsrealität ist so, wie sie Herr Wörmann dargestellt hat. Ich möchte nur das Gremium sensibilisieren, dass insgesamt die Diskussion um PD-L1 problematisch und schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Jetzt Herr Jantschak, KBV, dann Frau Kunz, GKV-SV.

Herr Dr. Jantschak: Danke. – Ich habe eine Frage an Frau Hell von Roche. Ich habe es jetzt so mitgenommen, dass Sie in der Studie beide Plattformen verwendet haben und dass das, was Sie im Dossier als TPS > 50 Prozent definiert haben, basierend auf der Pembrolizumab-Plattform definiert wurde. Okay. Die jetzt ausgeschnittenen Daten zu den > 10 Prozent auf den Immunzellen – das ist laut der Roche-Plattform definiert worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Hell.

Frau Dr. Hell (Roche): Ja, grundsätzlich wurden die Patienten mit der Plattform Ventana SP142 getestet. Es wurde außerdem eine Testung der gesamten Population mit dem Antikörper 22C3 durchgeführt, der in den KEYNOTE-Studien verwendet wurde, und es wurde sogar noch ein weiterer Antikörper-Prüftest durchgeführt, der hier nichts zur Sache tut, der SP253, wurde parallel geprüft. IC10 bezieht sich auf SP142.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hell. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zum TPS > 50 zum Verständnis, ob man sagen kann, dass TPS > 50 in etwa der gleichen Population entspricht, die auch ein TC > 50 hat? Das war die Frage, ob man die Größenordnung vergleichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das möchte Herr Scheel beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scheel.

Herr PD Dr. Scheel (DGHO): Es gibt eine große Schnittmenge, aber die Tests sind auch in Bezug auf die Tumorzellen nicht deckungsgleich. Die beiden Färbeassays haben unterschiedliche Färbecharakteristika. Es gibt insbesondere eine Population von Fällen, die mit dem 22C3-TP stark positiv ist, die mit den SP142 so noch nicht detektiert wird. Entsprechend sollte man jetzt

nicht mit dem SP142 im Umkehrschluss für das Pembrolizumab testen, weil das nicht den Zweck erfüllen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hell, hatten Sie sich dazu gemeldet?

Frau Dr. Hell (Roche): Ja. – Genau, es gibt keine 100 Prozent, also TC3 und TPS ist in der Theorie das Gleiche, größer Tumor mehr als 50 Prozent positive Tumorzellen, aber es kommt auf das Testsystem an, mit dem geprüft wird. Wir wissen, es gibt keine 100-Prozent-Überlappung, und deshalb haben wir anhand der klinischen Daten die beiden Populationen näher beschrieben und gezeigt, dass sich die Patientenpopulation – beides PD-L1-Hochoxprimierer – gleich verhalten, weil uns die reine Betrachtung auf Testebene nicht weitergeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hell. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Das war meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, Entschuldigung.

Frau Dr. Kunz: Aber ja, vielen Dank für die Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? Herr Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu einem anderen Aspekt, und zwar zu den unerwünschten Ereignissen, die der Hersteller am Anfang angesprochen hat. Vielleicht, um kurz auszuholen, in welcher Situation wir sind: Wir haben einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator. In der Dossierbewertung war jeweils für die UE-Endpunkte auf beiden Seiten nur eine Studie vorhanden, was bedeutet, dass man sehr viele Annahmen nicht überprüfen kann. Das bedeutet wiederum, dass die Unsicherheit relativ hoch ist. Um dann doch etwas ableiten zu können, müssen die Effekte relativ groß sein. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, es sei im Vergleich zu anderen Berichten inkonsistent gewesen. Das sehen wir nicht so, weil in den anderen Berichten, in denen wir auf der Basis von jeweils einer Studie etwas abgeleitet haben, auch bei UE-Endpunkten, die Effekte deutlich größer waren. Da sprechen wir von oberen Konfidenzgrenzen von 0,15 oder so. Das ist sicherlich etwas anderes als 0,63, was Sie in diesem indirekten Vergleich haben.

Sie haben mit der Stellungnahme noch Daten zu den Patienten mit nichtplattenepithelialer Histologie aus der KEYNOTE 042 nachgereicht. Dazu hätte ich eine Nachfrage; denn auch für die Patienten mit plattenepithelialer Histologie gibt es tatsächlich Daten, und zwar in dem Modul IV aus dem Verfahren von Pembrolizumab von 2019. Meine Frage dazu: Warum haben Sie die nicht auch berücksichtigt? Eigentlich hätte man die in diesen Vergleich hineinnehmen können; dann hätte man zumindest schon mal insgesamt zwei Studien auf einer Seite, nämlich auf der Pembrolizumab-Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte vom pU? Frau Hieke-Schulz und dann Herr Wörmann dazu. – Zunächst der pharmazeutische Unternehmer, Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche): Wir haben den indirekten Vergleich der IMpower 110 und der KEYNOTE 024 für diese PD-L1-hochoxprimierten Patienten durchgeführt und sehen hier eine hohe Effektgröße, wie bereits gesagt, eine signifikante Risikoreduktion um 80 Prozent von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab für Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Wenn die Effekte hinreichend groß sind, sollten aus Sicht von Roche auch Endpunkte mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial in einem indirekten Vergleich berücksichtigt und bewertet werden. Wir sehen ein Hazard Ratio von 0,2 als einen gravierenden Effekt an, der basierend auf der Größenordnung nicht mehr allein nur durch Störgrößen erklärbar ist und somit eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit bietet, um herangezogen zu werden. Wie Sie bereits gesagt haben, haben wir in dem nachgereichten indirekten Vergleich der IMpower 110 und den metaanalytisch zusammengefassten KEYNOTE-

Studien 042 und 024 eine hohe Effektgröße gesehen, die für uns nicht mehr rein zufallsbedingt ist, weil wir diesen deutlichen Effekt in einer doch kleineren Teilpopulationen reproduzieren konnten. Deshalb sollte aus unserer Sicht der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in dem indirekten Vergleich berücksichtigt und bewertet werden.

Zu den Subgruppen Plattenepithel sagt wahrscheinlich meine Kollegin, Frau Hell, noch etwas, wenn es für Sie in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hell.

Frau Dr. Hell (Roche): Wir sind auf das angewiesen, was wir an Daten haben. Es gibt die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien KEYNOTE 024/042, sodass wir als Antwort zwei Studien auf der Pembrolizumab-Kante als am sachgerechtesten ansahen. Es gibt Daten zur plattenepithelialen Population bei der KEYNOTE 042. Da hätten wir auch wieder nur eine Studie gehabt. Es gibt nur sehr wenige Daten – ich glaube, es waren nur noch zwei Patienten übrig – zur plattenepithelialen Histologie aus der KEYNOTE 024, sodass wir da gleich wieder in derselben Situation gewesen wären, in der wir mit unserem indirekten Vergleich gegen die KEYNOTE 024 mit der Gesamthistologie waren. Deshalb haben wir uns auf die metaanalytische Zusammenfassung beider Studien bezogen, damit wir zwei Studien auf einer Kante hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch Herr Wörmann dazu, dann wieder Herr Vervölgyi. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist durchaus möglich, dass die verschiedenen Immuncheckpointinhibitoren ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil haben, vielleicht auch zugunsten von Atezolizumab. Was mir schwerfällt, ist, zum jetzigen Zeitpunkt das Thema Therapieabbrüche alleine zu bewerten. Der Grund für uns ist, Therapieabbrüche haben zwei Dimensionen. Das eine ist die Schwere der Nebenwirkung, und das Zweite ist die Fähigkeit des Arztes, damit umzugehen. Das Zweite hat sich in den letzten fünf Jahren geändert. Das heißt, möglicherweise wird bei dem in der frühen Pembrolizumab-Studie als Therapieabbruch bereits durchgeführten Vorgehen heute nicht mehr so vorgegangen. Wir haben für jede Nebenwirkung von Immuncheckpointinhibitoren – das sind über 15 – einen eigenen Algorithmus, wann wir abbrechen, wann Steroide reingehen, wann hohe Steroide da sein müssen. Das ist nicht mehr dasselbe. Es ist, glaube ich, schwierig, jetzt die beiden Studien über den Zeitrahmen komplett identisch zu vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dazu noch einmal Frau Hell und dann Herr Jantschak.

Frau Dr. Hell (Roche): Ich wollte nur kurz erläutern, wann die Studien gelaufen sind. Es ist so, dass die KEYNOTE 024 2014 gestartet und bis 2016 gelaufen ist, die KEYNOTE 042 von 2014 bis 2018, die IMpower 110 von 2015 bis 2018. Also, sie sind nicht zeitgleich, aber in einem ähnlichen Zeitraum gestartet. Insofern ist unsere Auffassung, dass die Therapeuten durchaus in einem ähnlichen Kenntnisstand waren, die Nebenwirkungen einzuschätzen. Wir würden sagen, dass die Therapeuten aufgrund der Erfahrung, die sie in der Secondline-Therapie hatten, wahrscheinlich auch schon Erfahrung im Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen hatten. Die sind nicht zu 100 Prozent deckungsgleich gelaufen, aber sie sind in einem vergleichbaren Zeitraum gelaufen. Weil die Bewertung von Pembrolizumab schon so lange her ist, geht es manchmal etwas unter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak noch mal dazu, dann würde ich wieder an Herrn Vervölgyi zurückgeben, der der Fragesteller war. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Zu dem Komplex Nebenwirkungen habe ich eine Rückfrage an Herrn Wörmann. Wenn man diesen Therapieabbruch von UE sicherlich auch kritisch diskutieren kann, würde mich interessieren, wie Sie die Nebenwirkungsraten bzw. das Spektrum der Nebenwirkungen der beiden Substanzen einschätzen. Sie haben in der Stellungnahme darauf hingewiesen, dass Atezolizumab eine möglicherweise günstigere Nebenwirkungsrate

aufweist. Ist das praxisrelevant? Stellt sich das in der klinischen Praxis dar, dass man am Patienten tatsächlich Unterschiede zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab sieht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Netter Versuch. – Sie werden es nicht schaffen, uns dazu zu bringen, zu sagen, dass wir auf eine gute große randomisierte Studie verzichten, um genau diese Frage zu beantworten. Zumindest bringen Sie mich nicht dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann kann es Herr Vervölgyi noch mal probieren. – Herr Vervölgyi, bitte, Sie waren am Fragen.

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, ich möchte es gar nicht probieren, weil ich den wichtigen Hinweis von Herrn Wörmann – – Danke dafür. Auf die ursprüngliche Frage, die ich hatte, warum die plattenepithelialen Patienten aus der KEYNOTE 042 nicht mit eingeschlossen wurden, erschließt sich mir die Antwort noch nicht ganz, weil diese Fragestellung erst mal histologieunabhängig ist, sowohl auf Atezolizumab- wie auf Pembrolizumab-Seite. Deshalb habe ich die Antwort, glaube ich, nicht ganz verstanden, warum die Patienten nicht mit eingeschlossen worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche): Ja, es basiert auf den Patientenzahlen und der Verfügbarkeit der Daten. Wir haben in der KEYNOTE 042 nur sehr wenige Patienten. Wenn ich mich richtig erinnere, haben wir da auch ein Hazard Ratio, das nicht richtig schätzbar ist, und ein breites Konfidenzintervall, bei dem man auch nicht mehr schätzen kann, weil wir so wenige Patientenzahlen haben und dementsprechend auch die geringen Ereigniszahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zu den wirkstoffbezogenen Antikörpern. Im EPAR stand, dass bei Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet die Anzahl der Patienten relativ hoch war – bei 24 Prozent – und dass es gegebenenfalls mit einer geringeren Wirksamkeit bzw. mit einer höheren Toxizität assoziiert war. Meine Frage an die Stellungnehmer ist, ob sie wissen, wie das bei Pembrolizumab aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Zunächst hatte sich Frau Hell dazu gemeldet, dann würde ich die Kliniker fragen. – Frau Hell.

Frau Dr. Hell (Roche): Ich kann es nur zu Atezolizumab sagen. Es gibt eine entsprechende Anzahl an Patienten, die nach dem – – Das kann man alles nur postretrospektiv bestimmen, wann da Antikörper aufgetreten sind. Es ist aber so – und das ist ausführlich beschrieben worden, das ist auch in der IMpower 110 übrigens so –, dass sich diese Patienten durchaus unterscheiden. Das sind Patienten, die im Vergleich zu den anderen Patienten ungünstige prognostische Eigenschaften haben. Deshalb müsste man eigentlich eine adjustierte Analyse machen und für diese prognostischen Kriterien adjustieren. Das kann man aufgrund der kleinen Patientenzahl mit IMpower 110 nicht tun. Es gibt aber eine große metaanalytische Auswertung aller bisherigen Atezolizumab-Studien in unterschiedlichen Indikationen, die genau das gemacht haben. Da zeigt sich dann ein anderes Bild, dass sich die Wirksamkeit aufgrund dieser Antikörper nicht in der Form so stark unterscheidet, als wenn man das zum Beispiel in einer Einzelstudie betrachten würde. Da ist es so, dass die EMA diese Daten gesehen hat und aufgrund dieser Daten zwar jetzt ein Vermerk in der FI ist, dass es diese Antikörper gibt, aber dass es keinen Einfluss auf eine therapeutische oder diagnostische Verhaltensweise in der klinischen Praxis hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann und dann Frau Behring.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zur ersten Frage: Nein, ich habe keine Daten zu Pembrolizumab, ich weiß nicht, ob die Kollegen etwas haben. Aber ich glaube, der kritische Punkt ist, dass wir hier über inhibierende oder neutralisierende Antikörper reden sollten, also nicht über irgendein Laborphänomen, sondern direkt über funktionelle Assays. Ich glaube, sonst kommen wir der Frage nicht näher – im Zweifel mit dem Risiko, dass wir einem Patienten nur aufgrund eines Laborbefundes eine Therapie vorenthalten würden; das wäre kritisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte das noch jemand von den Klinikern ergänzen? – Ich sehe Herrn Eberhardt, der hat bei dem, was Herr Wörmann gesagt hat, genickt. Herrn Huber habe ich im Augenblick nicht gesehen.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur unterstützen und muss sagen, ich kenne, wie Herr Wörmann, keine validen Daten, dass wir dieses Problem aktuell lösen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Von mir die gleiche Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, Herr Huber, danke schön. – Jetzt habe ich Frau Behring und dann Frau Hell. – Frau Behring.

Frau Dr. Behring: Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben jetzt sehr viel darüber diskutiert, wie die Tests abgelaufen sind. Können Sie vielleicht von Ihrer Zulassungspopulation ermitteln, wie viele Patienten weniger als 50 Prozent PD-L1-Expression auf den Tumorzellen haben, aber mehr als 10 Prozent Expression auf den Immunzellen? Wie viel macht das ungefähr aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hell.

Frau Dr. Hell (Roche): TPS < 50 Prozent, IC > 10. Das ist Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Hell (Roche): Okay. – Das sind ungefähr 40 Patienten von 200, also pi mal Daumen 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Behring.

Frau Dr. Behring: Haben Sie diese Patientenpopulation einmal ausgewertet, also genau diese Teilpopulation?

Frau Dr. Hell (Roche): Die haben wir bisher nicht ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie hatten sich ohnehin gemeldet, Frau Hell.

Frau Dr. Hell (Roche): Ich wollte noch einen Punkt zu den spezifischen Antikörpern ergänzen. Vielleicht noch mal zur Sicherheit: Alle Patienten wurden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht. In der IMpower 110 ist es so, dass man auf jeden Fall mit guter Sicherheit sagen kann, dass diese Patienten auf gar keinen Fall schlechter abgeschnitten haben als die Chemotherapie. Nur noch mal, um das zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hell. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Köhler, PatV.

Herr Köhler: Wie stellt sich die Situation mit den schweren kutanen Nebenwirkungen nach Ihrem Rote-Hand-Brief vom März des Jahres dar? Gibt es dazu Aussagen, die über den Rote-Hand-Brief hinausgehen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hell.

Frau Dr. Hell (Roche): Es gibt keine weiteren Aussagen, die über den Rote-Hand-Brief hinausgehen. Es sind die schweren kutanen immunvermittelten Nebenwirkungen. Das ist ein Risiko, das bei Immuncheckpointinhibitoren insgesamt bekannt ist und das, wie bei den anderen auch, für Atezolizumab in die Fachinformation aufgenommen wurde. Aber es gibt

keine weiteren Erkenntnisse, eine seltene Nebenwirkung, die auch unter Atezolizumab auftreten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hell. – Frage beantwortet, Herr Köhler?

Herr Köhler: Ja. Ich meine, wie hoch ist die Rate des letalen Ausgangs bei den berichteten Fällen? Das sind sehr schwere, sehr seltene, aber im Ernstfall lebensbedrohliche Nebenwirkungen.

Frau Dr. Hell (Roche): Die Zahl habe ich tatsächlich jetzt im Moment nicht parat.

Herr Köhler: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch eine kurze Anmerkung: Das war das, was ich eben sagte. Wir haben wirklich für jede der Nebenwirkungen für alle Grade ein differenziertes Nebenwirkungsmanagement. Ich persönlich würde sagen: Wenn einer in den schwersten Grad einer kutanen Nebenwirkung kommt, dann haben wir vorher etwas falsch gemacht. Das hätten wir erkennen müssen, dann würden wir vorher intervenieren. Todesfälle sind meiner Ansicht nach heute Managementfehler. Entschuldigung, wenn ich das so direkt sage, aber das darf ruhig ins Protokoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Weitere Wortmeldungen sehe ich keine. – Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Aussagen und Punkte der letzten Stunde zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder Herr Hildebrandt?

Herr Hildebrandt (Roche): Ja. – Zunächst einmal vielen Dank für eine intensive, aber auch ausgewogene Diskussion. Wir haben, denke ich, vor allem über zwei große Themenkomplexe gesprochen, zum einen über die Frage, ob die Bewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in zwei Fragestellungen aufzuteilen ist. Hier stehen wir als Roche Pharma auf dem Standpunkt, dass es eine Fragestellung sein sollte, und zwar die Bewertung von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab für Patienten mit einem PD-L1-hochexprimierenden NSCLC. Begründen lässt sich das aus unserer Sicht vor allem damit, dass sich die Patienten gleich verhalten, unabhängig davon, mit welchem Testsystem sie getestet worden sind; also gleich verhalten bezüglich der Charakteristika, aber auch der Ergebnisse zur Verträglichkeit und zur Wirksamkeit. Zudem – das haben wir in der Diskussion auch gehört – ist es eine kleine Gruppe, die wir in der zweiten Fragestellung betrachten würden, eine Größe von circa 6 Prozent von Patienten, die eine hohe Expression auf Immunzellen haben, aber nicht auf Tumorzellen.

Der zweite Themenkomplex, den wir umfassend diskutiert haben, ist die Frage der Vorteile in der Verträglichkeit von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab, also der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen. Hier ist zum einen die Frage, ob die Ergebnissicherheit hoch genug ist, um diese Endpunkte zu bewerten. Als Roche Pharma AG sind wir der Meinung, dass insbesondere ein Effekt bei den Therapieabbruchern von 80 Prozent Risikoreduktion ein deutlicher Effekt ist, der nicht alleine durch Störgrößen erklärbar ist. Zum anderen zeigen sich auch Effekte in anderen Verträglichkeitsendpunkten, wo die Punktschätzer einen Vorteil von Atezolizumab zeigen, die allerdings statistisch nicht signifikant sind. Weil man diesen Trend und den großen Effekt bei den Therapieabbruchern hat, ist aus unserer Sicht dieser Endpunkt in die Bewertung einzubeziehen. Wenn man berücksichtigt, dass das Gesamtüberleben unter den beiden Therapien in etwa vergleichbar ist, leitet sich in der Gesamtschau aus Sicht von Roche ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab ab. – Damit schließe ich und vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und die gute Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hildebrandt, herzlichen Dank an alle Kliniker und selbstverständlich auch an die Vertreter des pU, die uns die entsprechenden

Fragen beantwortet haben. Wir werden in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich verabschiede mich von allen, die nicht weiter bei uns bleiben. Einige Experten sind noch im weiteren Verlauf dabei. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-020 Atezolizumab

Stand: März 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Atezolizumab [Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das NSCLC mit EGFR-Mutation sowie ALK-Mutation/ Amplifikation</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (NSCLC, nicht-plattenepithelial, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie): Beschluss vom 19. September 2019 • Pembrolizumab (NSCLC, plattenepithelial, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel): Beschluss vom 19. September 2019 • Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017 • Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017 • Pembrolizumab (NSCLC, PD-L1 Expression: TPS ≥ 50 %): Beschluss vom 03. August 2017 • Necitumumab (EGFR-exprimierendes NSCLC): Beschluss vom 15. September 2016 • Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017 <p>Richtlinien: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie (<i>Beschluss vom 18. Oktober 2018</i>).
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	<p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</p> <p>Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf Tumorzellen (TC) oder $\geq 10\%$ auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und keine EGFR-Mutation oder ALK-positives NSCLC haben.</p>
Chemotherapien	
Carboplatin L01XA02 generisch	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 generisch	<p>Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. • [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	<p>Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:</p> <p>Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p>

(Fortsetzung)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom • [...].
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die eine potentiell kurative chirurgische Maßnahme und/oder Strahlentherapie nicht in Frage kommt. [...]
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist. [...]
Pemetrexed L01BA04 generisch	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom <ul style="list-style-type: none"> • ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. • in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. • [...]

(Fortsetzung)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vindesin L01CA03 Eldesine®	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 Generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). [...]
Proteinkinase-Inhibitoren	
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Trametinib L01XE25 Mekinist®	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Antikörper	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1). Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. [...]

(Fortsetzung)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Necitumumab L01XC22 Portrazza®	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-020 (Atezolizumab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 5. Februar 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews	20
3.3 Systematische Reviews.....	30
3.4 Leitlinien.....	127
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	170
Referenzen	172
Anhang	179

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AFA	Afatinib
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATEZO	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/central nervous system
CTX	Cytotoxic Chemotherapy
DAHTA	DAHTA Datenbank
DCR	Disease Control Rate
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINTE	Nintedanib
NIVO	Nivolumab
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PC	paclitaxel and carboplatin
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression Free Survival
Pt+B	Platinum plus Bevacizumab
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SQ	Squamous

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Targeted Agent
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference.
WT	Wild Type

1 Indikation

Indikation für die Synopse: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC.

Hinweis: Erhaltungstherapie wurde ebenfalls mit abgebildet.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 12.04.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 12.10.2019. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1472 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 90 Referenzen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2019 [13].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) vom 19. September 2019.

Anwendungsgebiet

KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS1):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

oder

– Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

oder

– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS1):

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pembrolizumab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2019 [25].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. September 2019 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (platteneithelial), Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel).

Anwendungsgebiet

KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden platteneithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden platteneithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS1):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel)

oder

– Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

oder

– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel gegenüber Carboplatin und (nab-) Paclitaxel:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden platteneithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS1):

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pembrolizumab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel gegenüber Carboplatin und (nab-) Paclitaxel:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [12].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dacomitinib. Vom 17. Oktober.

Anwendungsgebiet

Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

(non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R1 oder del 192:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dacomitinib gegenüber Gefitinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

und

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dacomitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [16].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. April 2019 – Duravalumab.

Anwendungsgebiet

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [22].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinientherapie) vom 17. Januar 2019.

Anwendungsgebiet

TAGRISSE® ist als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nicht auf Patienten mit einer de novo T790M-Mutation des EGFR. Diese Patienten waren bereits vor der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes vom Anwendungsgebiet umfasst (siehe Beschluss über die Nutzenbewertung von Osimertinib vom 15. September 2016).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R¹ oder del 19²:

- Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber Gefitinib oder Erlotinib:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R L858R1 oder del 192 (außer de novo T790M): eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib,
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed),

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie),
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel,
und
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Exon 21-Substitutionsmutation

² Exon 19-Deletion

G-BA, 2018 [26].

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 21.06.2018

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2017):

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Crizotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2018 [14].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 – Ceritinib.

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juni 2017):

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

Vergleichstherapie

Crizotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [11].

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 17.10.2019

III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1 a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) -Kombinationstherapie

b) Behandlungsziel: palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin
- Vinorelbin
- Afatinib
- Alectinib -
- Erlotinib -
- Gefitinib -
- Osimertinib -
- Ceritinib -
- Crizotinib -
- Nintedanib -

- Atezolizumab -
- Bevacizumab -
- Necitumumab -
- Nivolumab -
- Ramucirumab -
- Pembrolizumab

d) Spezielle Patientengruppe: Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin in Frage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Monotherapie

G-BA, 2017 [21].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv)

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.08.2016):

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)

1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [23].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Dabrafenib (BRAF-V600 Mutation)

Anwendungsgebiet

„Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.“

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

oder

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [15].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 - Pembrolizumab.

Anwendungsgebiet

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

oder

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [24].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 – Trametinib.

Anwendungsgebiet

Trametinib (Mekinist®) in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [19].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. September 2016 / 19. Oktober 2017- Osimertinib

Anwendungsgebiet

TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Hinweis:

Der Beschluss vom 19. Oktober 2017 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in der Teilpopulation: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt.

Über die Nutzenbewertung von Osimertinib im gesamten Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 2. Februar 2016 hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 15. September 2016 beschlossen. Dabei wurden die Feststellungen zum Zusatznutzen für die oben genannte Teilpopulation (Teilpopulation „1a“ im Beschluss vom 15. September 2016) in ihrer Geltungsdauer zeitlich befristet.

(...)

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einer de novo positiven T790M-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)
oder
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatusoder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
 - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

(...)

G-BA, 2016 [20].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht -kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1 -positiv, Erstlinie)

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.11.2015):

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Vergleichstherapie

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [18].

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Necitumumab vom 15.09.2016.

Anwendungsgebiet

Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [17].

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015

Anwendungsgebiet

GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:

- a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.
- b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Docetaxel oder Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Greenhalgh J et al., 2016 [27].

assessed as up to date: 1 June 2015

First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer

Fragestellung

To assess the clinical effectiveness of single-agent or combination EGFR therapies used in the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic EGFRM+ NSCLC compared with other cytotoxic chemotherapy (CTX) agents used alone or in combination, or best supportive care (BSC). The primary outcome was overall survival. Secondary outcomes included progression-free survival, response rate, toxicity, and quality of life.

Methodik

Population:

- Chemotherapy-naive patients with locally advanced or metastatic (stage IIIB or IV) EGFR M+ NSCLC unsuitable for treatment with curative intent with surgery or radical radiotherapy. We included studies that included or excluded exon 20 T790 in the review.

Intervention/ Komparator:

- EGFRM+ targeted agents, alone or in combination with cytotoxic agents, compared with cytotoxic agents used alone or in combination or BSC.
- We excluded trials comparing single-agent or combinations of cytotoxic chemotherapy without a targeted therapy in either arm and trials with targeted therapy in both arms, and we did not evaluate maintenance or second-line strategies. We also excluded cross-over trials.

Endpunkt:

- Primary outcomes
 - 1. Overall survival
- Secondary outcomes
 - 1. Progression-free survival
 - 2. Tumour response
 - 3. Toxicity and adverse effects of treatment
 - 4. Quality of life (e.g. Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung (FACT-L) and Trial Outcome Index (TOI))
 - 5. Symptom palliation

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 1 June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- according to Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 trials, 7 of these exclusively recruited people with EGFR M+ NSCLC (see below); the remainder recruited a mixed population and reported results for people with EGFR M+ NSCLC as subgroup analyses
- four EGFR targeted treatments: erlotinib (eight trials); gefitinib (seven trials); afatinib (two trials); and cetuximab (two trials)
- median length of follow-up (where reported): from 15.9 to 59 months

¹⁾ Wu Y-L, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of Oncology* 2015;26(9):1883–9.

²⁾ Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012;13(3):239–46.

³⁾ Sequist LV, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:1–11.

⁴⁾ Geater SL, et al. Symptom and quality of life improvement in LUX-Lung 6: An open-label phase III study of afatinib versus cisplatin/gemcitabine in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2015;10(6):883–9.

⁵⁾ Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England Journal of Medicine* 2010;362(25):2380–8.

⁶⁾ Zhou C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation positive non small cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2011;12(8):735–42.

⁷⁾ Mitsudomi T, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2009;11(2):121–8.

Charakteristika der Population:

- number of participants with EGFR M+ tumours: 2 317, of whom 1 700 were of Asian origin
- median age: from 56 to 77 years; median age of participants in the EGFR M+ only trials: from 56 to 65 years; 2 trials only included people aged over 70 years
- more females in 9 trials; more males in 7 trials; in all of the trials that recruited EGFRM+ patients only, the proportion of females was greater than males
- majority of participants were of good performance status (ECOG or WHO 0 or 1)

Qualität der Studien:

- quality of the evidence: high for all comparisons
- mixed risk of bias across the included trials for the majority of the assessment criteria
 - two items considered to be at high risk of bias across the trials were related to blinding of treatment allocation for participants and personnel and blinding of outcome assessment

Studienergebnisse:

- Overall survival (OS)
 - inconsistent results between the included trials that compared EGFR-targeted treatments against cytotoxic chemotherapy or placebo
 - FASTACT 2 did report a statistically significant OS gain for participants treated with erlotinib plus cytotoxic chemotherapy when compared to cytotoxic chemotherapy alone, result based on a small number of participants (n = 97)
 - None of the remaining 18 included trials demonstrated any OS benefit of targeted therapy compared with cytotoxic chemotherapy.

- no OS effect demonstrated in pooled analyses of erlotinib, gefitinib or afatinib
- no statistically significant OS benefit for cetuximab plus cytotoxic chemotherapy (n = 81)
- The majority of the included trials of anti-EGFR monotherapy allowed participants to switch treatments on disease progression, which will have a confounding effect on any OS analysis.
- Commonly reported adverse events
 - most commonly reported for TKI monotherapy: rash, diarrhoea, paronychia, stomatitis/mucositis (afatinib), and rash, diarrhoea, and fatigue (erlotinib and gefitinib)
 - for cytotoxic chemotherapy: neutropenia, febrile neutropenia, leukopenia, and fatigue (usually associated with this treatment)
 - rare but serious AE: interstitial lung disease
 - grade 3/4: for afatinib, erlotinib, and gefitinib monotherapy rash and diarrhoea; myelosuppression consistently worse in the chemotherapy arms; fatigue and anorexia also associated with some chemotherapies
- Quality of life and symptom improvement
 - 6 trials reported; different methodologies used
 - erlotinib, gefitinib, and afatinib, showed improvement in one or more indices for the tyrosine-kinase inhibitor (TKI) compared to chemotherapy

Anmerkung/Fazit der Autoren

Erlotinib, gefitinib, and afatinib are all active agents in EGFRM+NSCLC patients, and demonstrate an increased tumour response rate and prolonged progression-free survival compared to cytotoxic chemotherapy. We also found a beneficial effect of the TKI compared to cytotoxic chemotherapy. However, we found no increase in overall survival for the TKI when compared with standard chemotherapy.

Cytotoxic chemotherapy is less effective in EGFRM+NSCLC than erlotinib, gefitinib, or afatinib and is associated with greater toxicity.

There were no data supporting the use of monoclonal antibody therapy.

Kommentare zum Review

- *73 Prozent der Untersuchten waren asiatischer Herkunft. Subgruppenanalysen zur Herkunft liegen nicht vor.*

Santos FN et al., 2015 [70].

Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population

Fragestellung

- To assess the effectiveness and safety of different cytotoxic chemotherapy regimens for previously untreated elderly patients with advanced (stage IIIB and IV) NSCLC.
- To also assess the impact of cytotoxic chemotherapy on quality of life.

Methodik

Population:

- patients 70 years of age and older with previously untreated and histologically confirmed NSCLC, with metastatic disease and/or pleural effusion (stage IIIB or IV).

Intervention/Komparator:

We classified chemotherapy regimens into three categories.

- Non-platinum monotherapy.
- Non-platinum combination therapy.
- Platinum combination therapy.

We considered trials comparing these compounds, whatever the numbers.

Categories were compared according to the following.

- Non-platinum monotherapy versus non-platinum combination therapy.
- Non-platinum therapy (given as a single agent or in combination) versus platinum combination therapy.

Endpunkte:

- Primär:
 - Overall survival
 - QoL
- Sekundär:
 - One-year survival rate (1yOS).
 - Progression-free survival (PFS).
 - Objective response rate (ORR), classified according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), World Health Organization (WHO) criteria, or individual study criteria.
 - Serious adverse events (grade 3 or above, according to WHO or National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC))

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 51 (13,103), nur RCTs

Qualität der Studien:

Hsu 2006	+	+	?	+	+	?
Jeremic 1997	?	?	?	?	+	+
Karampeazis 2010	?	?	?	?	+	+
Katakami 2006	+	?	?	+	+	?
Kubota 2008	+	?	?	+	+	+
Laack 2004	+	?	?	+	+	+
Le Chevalier 1994	+	?	?	+	+	?
Lilenbaum 2005	+	?	?	+	+	?
Lilenbaum 2005b	?	?	?	+	+	?
Lou 2010	?	?	?	+	+	+
Manegold 1998	?	?	?	+	+	?
Mok 2005	+	?	?	+	+	?
Perng 1997	+	?	?	+	+	?
Pujol 2005	+	?	?	+	+	?
Quix 2011b	+	?	?	+	+	+
Rijavec 2010	?	?	?	?	+	+
Rossa 1988	?	?	?	?	+	?
Saito 2012	+	?	?	+	+	?
Sculier 2002	+	?	?	+	+	?
Sederholm 2005	?	?	?	+	+	?
Smit 2003	+	?	?	+	+	?
Stathopoulos 2004	+	?	?	+	+	?
Tan 2005	+	?	?	+	+	?
Treat 2010	+	?	?	+	+	?
Tsukada 2007	?	?	?	?	+	+
Vansteenkiste 2001	+	+	?	+	+	?
Wachters 2003	+	?	?	+	+	?
Yamamoto 2004	+	?	?	+	+	?
Yamamoto 2006	+	?	?	+	+	?
Zheng 2006	?	?	?	+	+	?
Zukin 2013	+	?	?	+	+	+
Zwitter 2010	+	?	?	+	+	?

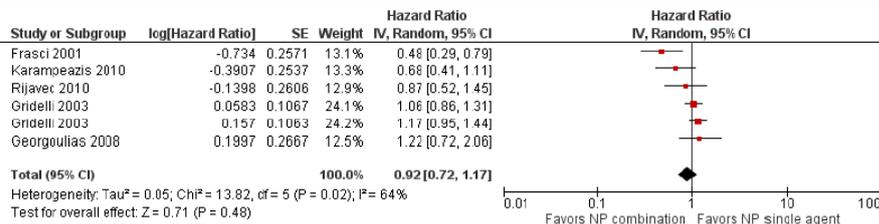
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias), OS and ty OS rate outcome	Blinding of outcome assessment (detection bias), Other outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abe 2011	+	?	?	?	?	+	+
Alberola 2003	+	?	?	+	+	?	?
Berghmans 2013	+	?	?	+	+	?	?
Boni 2012	+	?	?	+	+	+	+
Buccheri 1997	+	?	?	+	?	+	+
Chen 2002	+	?	?	+	+	+	+
Chen 2008	?	?	?	+	+	+	?
Comella 2004	+	?	?	?	+	+	+
Depierre 1994	+	?	?	?	?	+	?
Flotten 2012	+	?	?	+	?	+	?
Fraschi 2001	+	?	?	+	+	+	+
Georgoulas 2001	+	?	?	+	?	+	+
Georgoulas 2004	+	?	?	+	?	+	+
Georgoulas 2005	+	?	?	+	?	+	+
Georgoulas 2008	+	?	?	+	?	+	+
Griorescu 2007	?	?	?	?	+	+	?
Gridelli 2003	+	?	?	+	+	+	+
Hainsworth 2007	?	?	?	+	?	+	+
Hara 1990	?	?	?	?	?	+	?

Studienergebnisse:

Non-platinum single-agent versus non-platinum combination therapy

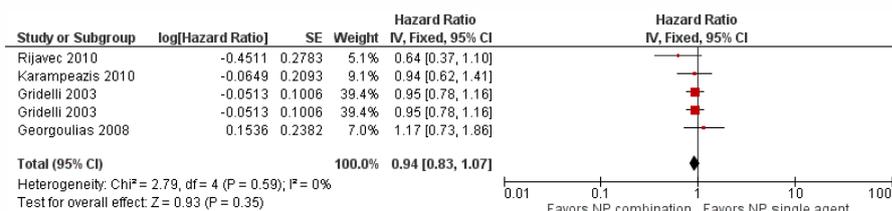
- OS: The meta-analysis of five RCTs involving 1294 participants showed no differences in OS between treatment strategies (hazard ratio (HR) 1.01, 95% confidence interval (CI) 0.89 to 1.15) and significant heterogeneity among trials ($I^2 = 64\%$). As a result of the presence of heterogeneity, we performed an analysis using a random-effects model with no impact on effects of the intervention (HR 0.92, 95% CI 0.72 to 1.17)

Figure 4. Forest plot of comparison: I Non-platinum single agent vs non-platinum combination, outcome: I.1 Overall survival (OS). Gridelli 2003 was designed for a separate comparison of each single-agent arm (V arm and G arm) vs the combination arm (VG arm). Therefore, each entry for this trial represents one comparison (V vs VG and G vs VG arm).



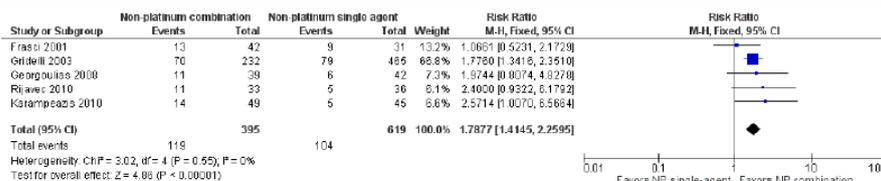
- QoL: Only two RCTs included quality of life (QoL) assessment in the trial design. We were not able to perform a meta-analysis because of the paucity of available data.
- PFS: The meta-analysis of four RCTs involving 942 participants showed no impact on the PFS of non-platinum combination over nonplatinum single-agent therapy (HR 0.94, 95% CI 0.83 to 1.07) with low heterogeneity among trials (I² = 0%)

Figure 5. Forest plot of comparison: I Non-platinum single-agent vs non-platinum combination, outcome: I.3 Progression-free survival.



- ORR: The meta-analysis including 1014 participants assessed from five RCTs showed statistically significant improvement in response rate (RR 1.79, 95% CI 1.41 to 2.26; I² = 0%) with no heterogeneity among trials (I² = 0%)

Figure 6. Forest plot of comparison: I Non-platinum single agent vs non-platinum combination, outcome: I.6 Overall response rate (ORR).



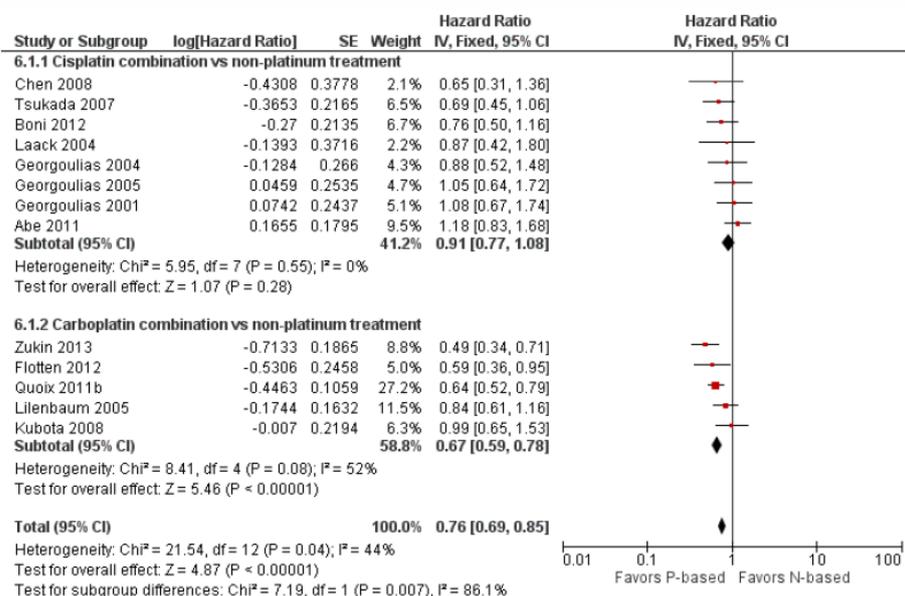
- Toxicity:
 - Grade 3 or higher hematological adverse events: We found no significant differences in risk of anemia (RR 1.18, 95% CI 0.57 to 2.40; participants = 1064; five studies; I² = 0%), neutropenia (RR 1.19, 95% CI 0.93 to 1.54; participants = 1064; five studies; I² = 24%), febrile neutropenia (RR 0.34, 95% CI 0.04 to 3.20; participants = 995; four studies; I² = 0%), or thrombocytopenia (RR 1.58, 95% CI 0.82 to 3.04; participants = 995; four studies; I² = 0%).
 - Grade 3 or higher non-hematological adverse events: We found no significant differences in risk of fatigue (RR 1.16, 95% CI 0.69 to 1.96; participants = 995; four studies; I² = 0%) or emesis (RR 1.73, 95% CI 0.68 to 4.43; participants = 995; four studies; I² = 0%). For diarrhea, constipation, and mucositis, few grade 3 or 4 events were observed in all included trials

Non-platinum therapy versus platinum combination therapy

The meta-analysis of 13 RCTs involving 1705 elderly participants showed improvement in OS in favor of platinum combination treatment (HR 0.76, 95% CI 0.69 to 0.85), with moderate heterogeneity observed among trials (I² = 44%)

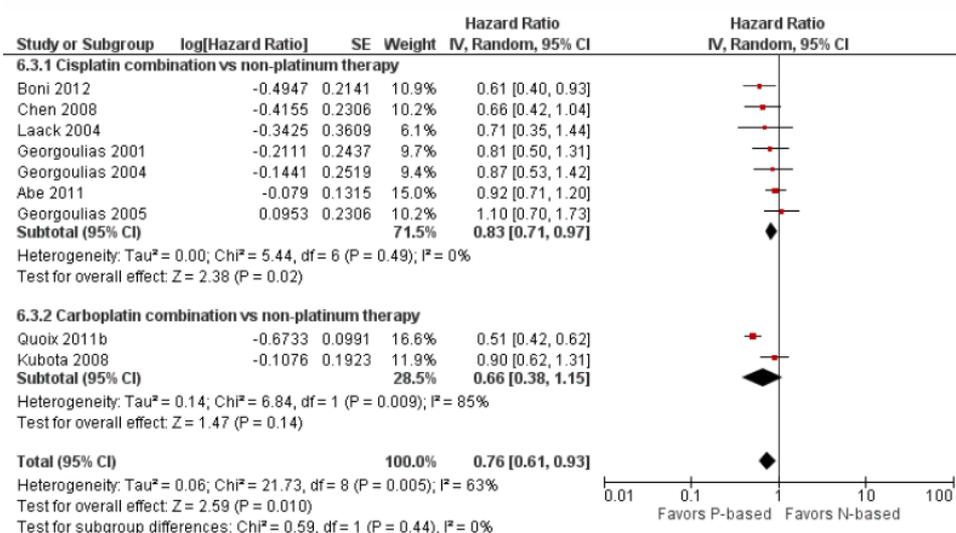
Exploratory analysis by platinum agent showed improvement in OS for carboplatin combination treatment (HR 0.67, 95% CI 0.59 to 0.78) and no significant differences for cisplatin combination treatment (HR 0.91, 95% CI 0.77 to 1.08) over non-platinum therapy. Differences between subgroups reached statistical significance (Chi²= 7.16; P value = 0.007; I² = 86%), suggesting greater benefit of carboplatin over cisplatin regimens when compared with non-platinum therapy.

Figure 7. Forest plot of comparison: 3 Overall survival analysis for platinum combination by cisplatin or carboplatin combination, outcome: 3.1 Overall survival by platinum agent.



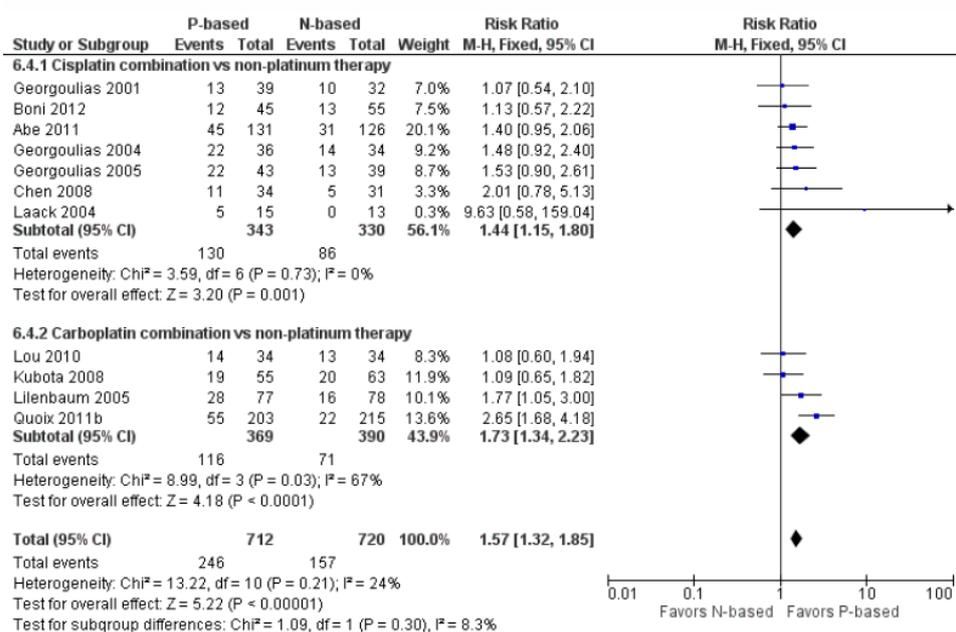
- QoL: Only five RCTs included QoL assessment. However, we were not able to perform a meta-analysis of these data because of the paucity of data provided.
- PFS: The meta-analysis of nine RCTs with 1273 elderly participants showed significant improvement in PFS in favor of platinum combination over non-platinum therapy (HR 0.70, 95% CI 0.63 to 0.79). In light of the presence of significant heterogeneity (I² = 63%), we performed an analysis using a random-effects model, while maintaining a significant difference in PFS in favor of platinum combination (HR 0.76, 95% CI 0.61 to 0.93).

Figure 8. Forest plot of comparison: 3 Outcome analysis for platinum combination by cisplatin or carboplatin combination, outcome: 3.3 Progression-free survival by platinum agent.



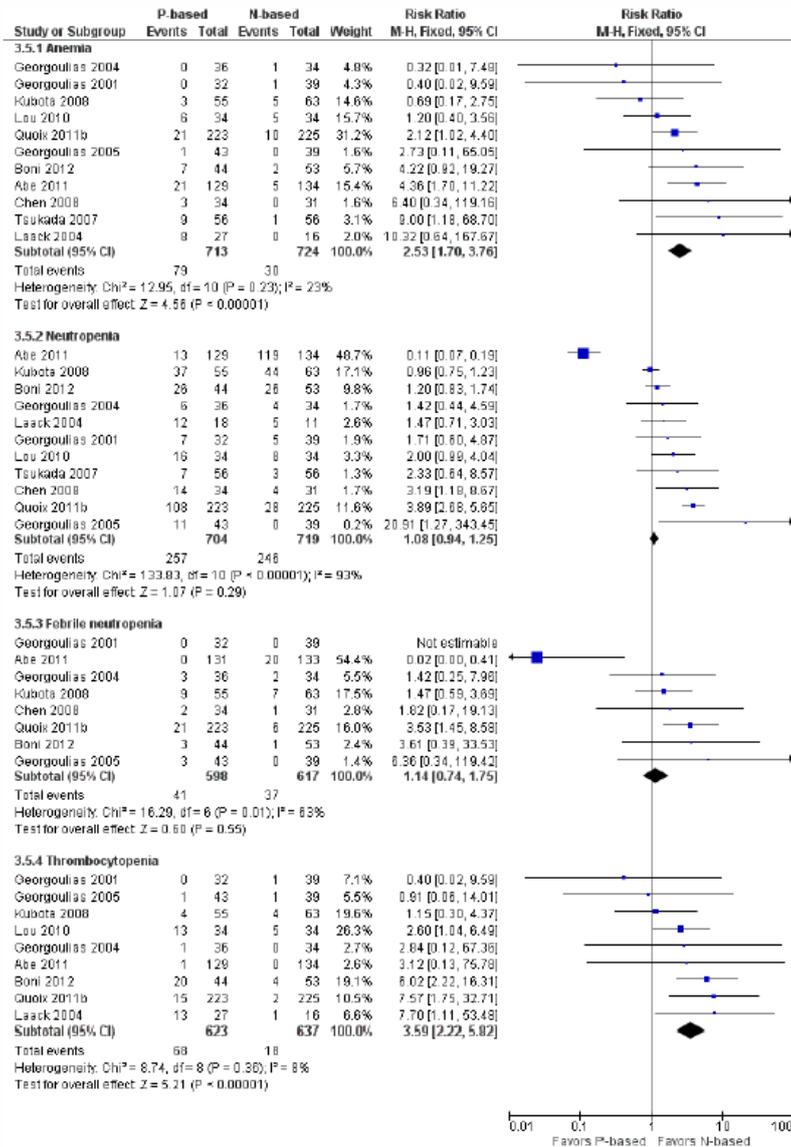
- ORR: The meta-analysis from 11 RCTs with 1432 elderly participants showed benefit in RR in favor of platinum combination over nonplatinum regimens with low heterogeneity among trials (RR 1.57, 95% CI 1.32 to 1.85; I² = 24%)

Figure 9. Forest plot of comparison: 3 Outcome analysis for platinum combination by cisplatin or carboplatin combination, outcome: 3.4 Objective response rate by platinum agent.



- Toxicity:
 - Hematological grade 3 or higher adverse events: Using a fixed-effect model, we found greater risk of anemia (RR 2.53, 95% CI 1.70 to 3.76; participants = 1437; 11 studies; I² = 23%) and thrombocytopenia (RR 3.59, 95% CI 2.22 to 5.82; participants = 1260; nine studies; I² = 8%) for platinum combinations. We found no statistically significant differences in risks of neutropenia (RR 1.08, 95%CI 0.94 to 1.25; participants = 1423; 12 studies; I² = 93%) and febrile neutropenia (RR 1.14, 95% CI 0.74 to 1.75; participants = 1215; eight studies; I² = 63%), and results for both were associated with high heterogeneity among trials.

Figure 10. Forest plot of comparison: 4 Non-platinum vs platinum combination therapy, outcome: 4.6 Grade 3 or higher hematological toxicity for platinum therapies.



- Non-hematological grade 3 or higher adverse events: We found higher risk of fatigue (RR 1.56, 95% CI 1.02 to 2.38; participants = 1150; seven studies; I² = 0%), emesis (RR 3.64, 95% CI 1.82 to 7.29), and peripheral neuropathy (RR 7.02, 95% CI 2.42 to 20.41; participants = 776; five studies; I² = 0%) associated with platinum combination treatment. We found no statistically significant differences in the incidence of diarrhea (RR 1.75, 95% CI 0.91 to 3.38; participants = 1075; seven studies; I² = 21%) and mucositis (RR 0.93, 95% CI 0.33 to 2.67; participants = 740; five studies; I² = 0%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our assessment of treatment effect supports the use of platinum combination for fit elderly patients with advanced NSCLC, with advantages for survival (number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) for 1yOS 12.6, 95% CI 7.8 to 34.5) and response rate (NNTB for ORR 8.0, 95% CI 5.0 to 14.3). Nonetheless, such treatment is also associated with greater risk of grade 3 or 4 hematological (number needed to treat for an additional harmful

outcome (NNT) for anemia 15.6, 95% CI 8.7 to 34.5; NNT for thrombocytopenia 13.7, 95% CI 7.4 to 28.6) and non-hematological adverse events (NNT for peripheral neuropathy 32.3, 95% CI 10.1 to 142.9). Exploratory analysis also suggests that carboplatin combinations should be preferred over cisplatin combinations; however, this finding should be interpreted with caution, as it was not based on a direct comparison between cisplatin and carboplatin combinations. For patients who are not candidates for platinum treatment (unfit), our findings suggest an increase in response rate in favor of non-platinum doublets, with similar efficacy for survival. Unfortunately, we also found scarce evidence on the impact of different treatment regimens on quality of life, challenging the process of decision-making.

Kommentare zum Review

- Der Mutationsstatus wurde in diesem CR nicht untersucht
- Gemischte Population (Stadium IIIB und IV): Keine separaten Ergebnisse (z.B. fortgeschritten vs. metastasiert).

3.3 Systematische Reviews

Zhao, Y. et al., 2019 [88].

Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with histologically or cytologically confirmed advanced (stage III/IV/ recurrent) NSCLC with EGFR activating mutations

Intervention/Komparator:

- trials comparing two or more treatments in the first line setting

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, and several international conference databases, from inception to 20 May 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 eligible trials involved 4628 patients and 12 treatments: EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs; osimertinib, dacomitinib, afatinib, erlotinib, gefitinib, and icotinib), pemetrexed based chemotherapy, pemetrexed free chemotherapy, and combination treatments (afatinib plus cetuximab, erlotinib plus bevacizumab, gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy, and gefitinib plus pemetrexed).

Qualität der Studien:

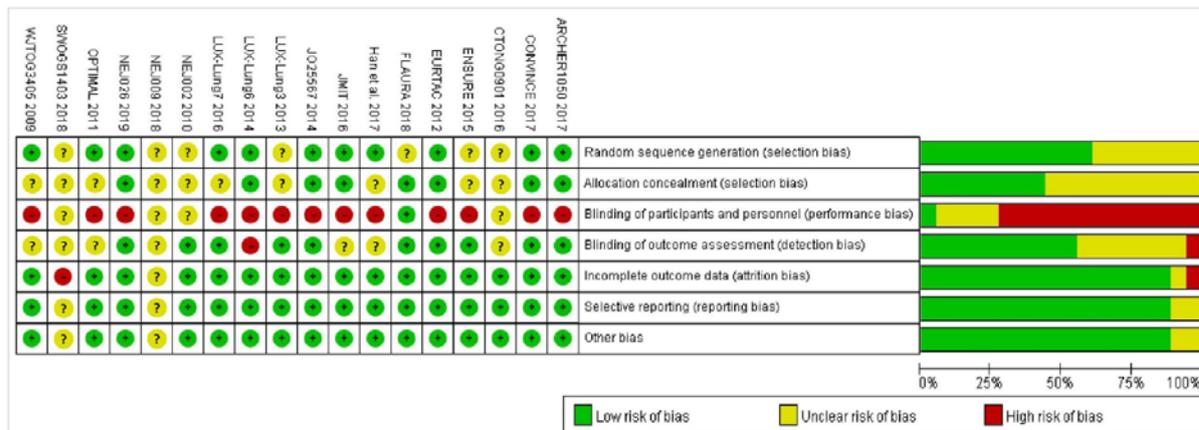


Figure S3. Summary of results from assessment of studies using the Cochrane risk of bias tool.

Studienergebnisse:

- progression free survival:
 - osimertinib yielded not only the best benefit of all EGFR-TKIs monotherapies (versus dacomitinib (hazard ratio 0.74, 95% credible interval 0.55 to 1.00), afatinib (0.52, 0.40 to 0.68), erlotinib (0.48, 0.40 to 0.57), gefitinib (0.44, 0.37 to 0.52), and icotinib (0.39, 0.24 to 0.62)), but also significant benefits versus afatinib plus cetuximab (0.44, 0.28 to 0.71) and gefitinib plus pemetrexed (0.65, 0.46 to 0.92).
 - Gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy was shown to be consistent with osimertinib (0.95, 0.72 to 1.24) in providing the best progression free survival.
 - Pemetrexed based chemotherapy significantly prolonged progression free survival compared with pemetrexed free chemotherapy (0.68, 0.50 to 0.91), although both were shown to have the worst progression free survival versus other treatments.
- OS:
 - In terms of overall survival, osimertinib and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy were also consistent (hazard ratio 0.94, 95% credible interval 0.66 to 1.35) in providing the best overall survival benefit; significant differences were also observed when compared with most other monotherapies.
 - Similar efficacy was found between dacomitinib and afatinib, and among erlotinib, gefitinib, icotinib, pemetrexed based chemotherapy, pemetrexed free chemotherapy, and afatinib plus cetuximab, because the hazard ratios were close to 1.
- ORR
 - In terms of objective response rate, no significant difference was observed in any comparable EGFR-TKI monotherapies; however, EGFR-TKIs produced significant objective response rate benefits over chemotherapy.
 - For multiple comparisons, the addition of pemetrexed based chemotherapy to gefitinib significantly increased objective response rate over gefitinib alone (odds ratio 2.75, 95% credible interval 1.41 to 5.43).
 - Furthermore, gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy was likely to be the best treatment in achieving an objective response.
- Adverse events:

- Combination treatments caused more toxicity in general, especially erlotinib plus bevacizumab, which caused the most adverse events of grade 3 or higher. Different toxicity spectrums were revealed for individual EGFR-TKIs.
- Subgroup analyses by the two most common EGFR mutation types indicated that osimertinib was associated with the best progression free survival in patients with the exon 19 deletion, and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy was associated with the best progression free survival in patients with the Leu858Arg mutation.
- Rank probabilities
 - the bayesian ranking profiles of comparable treatments in different populations (with detail ranking results summarised in supplementary table S3). The bayesian ranking results were almost in line with the pooled analyses using hazard and odds ratios. For patients with advanced EGFR mutated NSCLC, osimertinib was most likely to be ranked first for progression free survival (cumulative probability 57%), gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy for both overall survival (49%) and objective response rate (75%), and erlotinib plus bevacizumab for adverse events of grade 3 or higher (80%; fig 5). Icotinib had the highest probability (80%) of ranking last in causing adverse events of grade 3 or higher followed by osimertinib. When EGFR mutation types were considered (fig 6), treatments with the greatest probability of being ranked first were different: osimertinib for the exon 19 deletion subgroup (56%) and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy for the Leu858Arg subgroup (98%) in terms of progression free survival; and afatinib for the exon 19 deletion (45%) subgroup and dacomitinib for the Leu858Arg subgroup (36%) in terms of overall survival.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this network meta-analysis, osimertinib and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy appears to be superior first line treatment choices for patients with advanced EGFR mutated NSCLC, and were preferentially recommended to patients with exon 19 deletion or Leu858Arg mutations, respectively. We also found EGFR-TKIs, especially icotinib, were associated with less toxicity, although toxicity risk generally rose when they were combined with other treatments—in particular, erlotinib plus bevacizumab caused the most adverse events of grade 3 or higher. These findings could complement current standard of care and enhance future trial design for advanced EGFR mutated NSCLC.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Zhang, H. et al. 2019 [84] & Franek, J. et al. 2019 [10]

Li, Y. X. et al., 2019 [44]

A meta-analysis of the comparing of the first-generation and next-generation TKIs in the treatment of NSCLC.

Fragestellung

to address this question, and identify the most efficacious drug, by assessing the efficacy and safety of first generation EGFR TKIs and next generation EGFR-TKIs in patients with EGFR-mutant NSCLC.

Methodik

Population:

- NSCLC patients harboring activating mutations in EGFR

Intervention/Komparator:

- Comparing second/third -generation EGFR-TKIs and first -generation EGFR-TKIs

Endpunkte:

- survival, tumor response, toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase databases were searched to identify studies. Two investigators independently performed the literature search up to September 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs including 3 clinical trials

Charakteristika der Population:

Study	Year	Clinical Trials	Treatment regimen		Patients number		Age(years)	
			Study arm	Comparative arm	Study arm	Comparative arm	Study arm	Comparative arm
J.-C. Soria	2017	FLAURA	osimertinib	gefitinib/erlotinib	279	277	64	64
Keunchil Park	2016	LUX-Lung 7	afatinib	gefitinib	160	159	63	63
L. Paz-Ares	2017	LUX-Lung 7	afatinib	gefitinib	146	151	/	/
Yi-Long Wu	2017	ARCHER 1050	daconitinib	gefitinib	227	225	62	61
Tony S. Mok	2018	ARCHER 1050	daconitinib	gefitinib	227	225	62	61

Qualität der Studien:

- All included studies in this study were based on moderate to high quality evidence.

Studienergebnisse:

- Pooling the PFS data from three trials showed that next-generation EGFR-TKIs did prolong the PFS compared with the first-generation EGFR-TKIs
- While, subgroup analyses with EGFR mutations, there are also significant differences with exon 19 deletion (OR = 0.56, 95%CI = 0.41–0.77, P = 0.0003) and exon 21 (L858R) mutation (OR = 0.60, 95%CI = 0.49–0.75, P < 0.00001)
- Pooled data showed that the next-generation EGFR-TKIs had significantly better OS rate than first-generation group, with the pooled OR being 0.76 (95 % CI 0.65–0.90, P = 0.001)
- The pooling ORR data achieved advantage in the next-generation EGFR-TKIs agents (OR = 1.27, 95%CI = 1.01–1.61, P = 0.04)
- Pooling the SAE data show that there is no statistical difference between the two groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our meta-analysis indicates that next-generation EGFR-TKIs are superior to the first-generation EGFR-TKIs with respect to survival and objective response in the treatment of NSCLC patients with EGFR activating mutations. And the efficacy benefits are found both in exon 19 deletion and exon 21 (L858R) mutation when comparing the next-generation EGFR-TKIs over first -generation EGFR-TKIs. We believe that these results provide additional evidence to help to inform decision-making when choosing the standard treatment option for patients with EGFR mutation- positive NSCLC.

Kommentare zum Review

- Linie unklar

Lv, W. W. et al., 2019 [50].

Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis.

Fragestellung

A meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to definite the incidence and the risk of grade ≥ 3 adverse events (AEs), serious and fatal AEs (SAEs and FAEs), with VEGFR-TKIs in advanced/metastatic NSCLC patients was performed.

Methodik

Population:

- advanced/metastatic NSCLC

Intervention/Komparator:

- either chemotherapy alone or in combination with VEGFR-TKIs

Endpunkte:

- incidence and relative risk of FAEs, included grade ≥ 3 AEs and SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- published up to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eighteen RCTs of VEGFR-TKIs plus chemotherapy, involving 8461 advanced NSCLC patients

Charakteristika der Population:

Characteristics of included randomized controlled trials.

First author, year (ref)	Study design	Treatment line	Treatment arms	Number for analysis	Median age, y	Median PFS, mo	Median OS, mo
Heymach et al, 2007 ^[18]	Phase II	Second line	Vandetanib 100 mg+ docetaxel	42	61 (30–76)	4.7	13.1
			Vandetanib 300 mg+ docetaxel	44	60 (29–82)	4.2	7.9
Heymach et al, 2008 ^[19]	Phase II	First line	Placebo + docetaxel	41	58 (41–78)	4.0	13.4
			Vandetanib 300 mg+ carboplatin/ paclitaxel	56	60 (36–79)	6.0	10.2
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	52	59 (42–83)	5.8	12.6
Goss et al, 2010 ^[20]	Phase II	First line	Cediranib 30 mg/day + paclitaxel/carboplatin	126	60 (36–77)	5.6	NM
Herbst et al, 2010 ^[21]	Phase II	Second line	Placebo + paclitaxel/carboplatin	123	58 (39–81)	5.0	
			Vandetanib 100 mg/day + docetaxel	689	59 (28–82)	4.0	10.6
Scagliotti et al, 2010 ^[22]	Phase III	First line	Placebo + docetaxel	690	59 (20–82)	3.2	10.0
			Sorafenib 400 mg twice a day + carboplatin/paclitaxel	463	62 (34–86)	4.6	10.7
de Boer et al, 2011 ^[23]	Phase III	Second line	Placebo + carboplatin/paclitaxel	459	63 (34–82)	5.4	10.6
			Vandetanib 100 mg/day + pemetrexed	260	60 (28–82)	4.4	10.5
Paz-Ares et al, 2012 ^[24]	Phase III	First line	Placebo + pemetrexed	273	60 (35–83)	3.0	9.2
			Sorafenib 400 mg twice a day + gemcitabine/cisplatin	385	59 (28–81)	6.0	12.4
Scagliotti et al, 2012 ^[25]	Phase III	First line	Placebo + gemcitabine/cisplatin	384	58 (22–77)	5.5	12.5
			Motesanib 125 mg/day + paclitaxel/carboplatin	533	60 (23–87)	5.6	13.0
Dy et al, 2013 ^[26]	Phase II	First line	Placebo + paclitaxel/carboplatin	539	60 (21–84)	5.4	11.0
			Cediranib 30 mg/day + gemcitabine/carboplatin	58	65 (46–81)	6.3	12
Scagliotti et al, 2013 ^[27]	Phase II	First line	Gemcitabine/carboplatin	29	64 (45–82)	4.5	9.9
			Pazopanib 800 mg/day + pemetrexed	61	62 (40–75)	6.2	NM
Belani et al, 2014 ^[28]	Phase II	First line	Cisplatin + pemetrexed	34	64 (36–74)	5.7	
			Axitinib 5 mg bid + pemetrexed/cisplatin	55	62 (30–77)	8.0	17.0
Gridelli et al, 2014 ^[29]	Phase II	First line	Pemetrexed/cisplatin	55	59 (42–76)	7.1	15.9
			Vandetanib 100 mg/day + gemcitabine	61	75 (70–82)	6.1	8.7
Laurie et al, 2014 ^[30]	Phase III	First line	Placebo + gemcitabine	63	75 (70–84)	5.6	10.2
			Cediranib 20 mg/day + paclitaxel/carboplatin	151	63 (23–85)	5.5	12.2
Novello et al, 2014 ^[31]	Phase III	First line	Placebo + carboplatin/paclitaxel	153	62 (36–77)	5.5	12.1
			Motesanib 125 mg/day + carboplatin/paclitaxel	181	62 (31–79)	4.9	11.1
Heist et al, 2014 ^[32]	Phase II	Second line	Placebo + carboplatin/paclitaxel	173	59.5 (32–81)	5.1	10.7
			Pemetrexed + sunitinib 37.5 mg daily	39	63 (38–84)	3.7	6.7
Reck et al, 2014 ^[33]	Phase III	Second line	Pemetrexed	42		4.9	10.5
			Nintedanib 200 mg twice daily + docetaxel	652	60 (53–67)	3.4 2.7	10.9
Ramalingam et al, 2015 ^[34]	Phase II	First line	Placebo + docetaxel	655	60 (54–66)		7.9
			Linifanib 7.5 mg + carboplatin/paclitaxel	42	61.5 (35–79)	8.3	11.4
Hanna et al, 2016 ^[35]	Phase III	Second-line	Linifanib 12.5 mg carboplatin/paclitaxel	47	60 (43–79)	7.3	13.0
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	47	61 (44–79)	5.4	11.3
			Nintedanib 200 mg twice daily + pemetrexed	347	60 (21–84)	4.4	12.0
			Placebo + pemetrexed	357	59 (26–86)	3.6	12.7

NM=not mentioned, OS=overall survival, PFS=progression-free survival.

Qualität der Studien:

- The quality of the trial was generally good and the risk of bias was low. Of the studies enrolled, 7 trials were considered to be with an excellent quality without bias. The most common problem is that there is no expression of randomization process and allocation concealment (selection bias), and the lack of blinding in the studies by Bellani et al, Dy et al, Heist et al, and Scagliotti et al (performance bias and detection bias).

Studienergebnisse:

- The proportion of patients with grade ≥ 3 AEs was increased with the addition of VEGFR-TKIs (relative risk, 1.35; 95% confidence interval [CI] 1.19–1.52; incidence, 68.1% vs 50.1%; $P < .001$).
- The most common grade ≥ 3 AEs was neutropenia (24.9% vs 15.4%, $P < .001$). Addition of VEGFR-TKIs was also related to the increased risk of SAEs (relative risk, 1.34; 95% CI 1.14–1.56; incidence, 37.8% vs 27.9%; $P < .001$) and FAEs (relative risk, 2.16, 95% CI 1.47–3.19; incidence, 3.4% vs 1.8%).
- Subgroup analysis suggested there was no difference in the rates of SAEs and FAEs in the second-line settings.

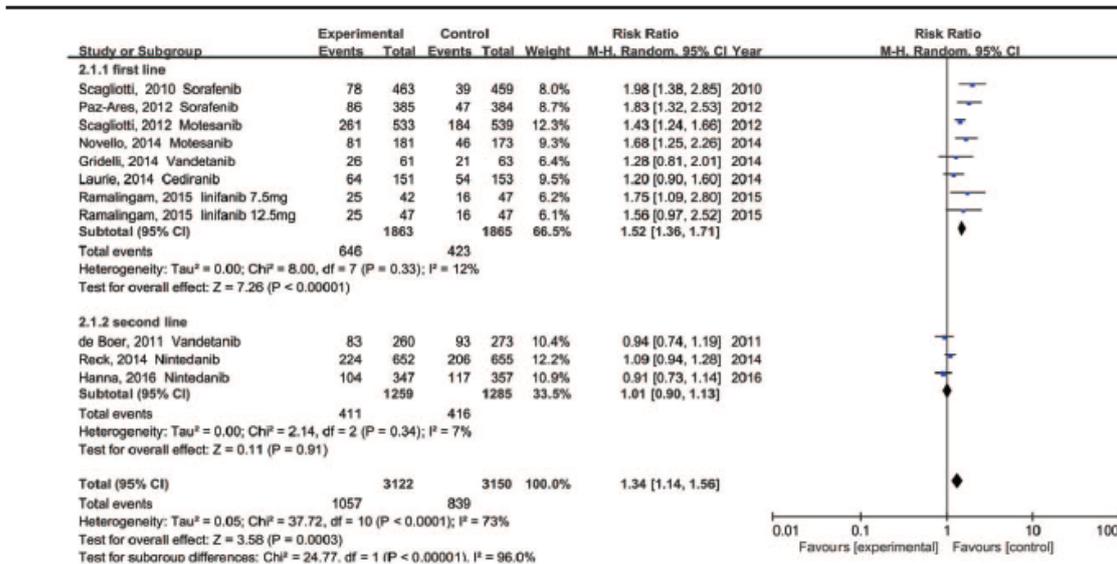


Figure 4. Forest plot and pooled risk ratio for serious adverse events.

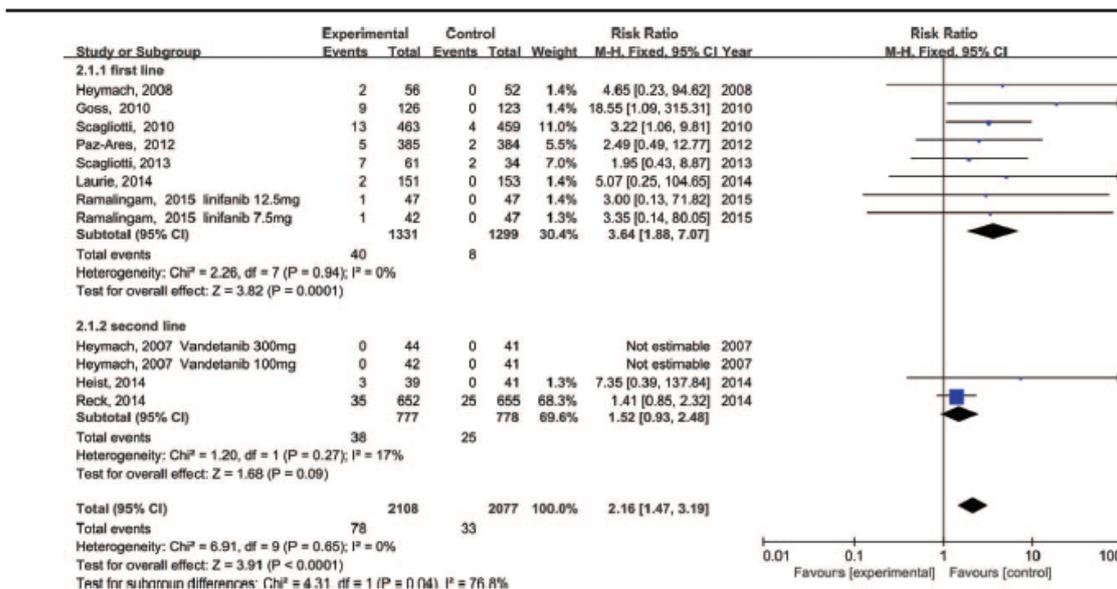


Figure 5. Forest plot and pooled risk ratio for fatal adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This is a comprehensive meta-analysis that specifically evaluated the grade ≥ 3 , serious and fatal toxicities of adding VEGFR-TKIs to chemotherapies in advanced NSCLC patients, and also the most reported specific grade ≥ 3 AEs. Our results show that the addition of VEGFR-TKIs to chemotherapies in NSCLC significantly increases grade ≥ 3 toxicity, SAEs, and FAEs compared with traditional chemotherapy alone, especially in the first treatment line. Monitoring AEs, especially haematologic AEs during VEGFR-TKIs therapy, is recommended.

Liu GF et al., 2019 [46].

Efficacy and adverse events of five targeted agents in the treatment of advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis of nine eligible randomized controlled trials involving 5,059 patients.

Fragestellung

to conduct a comprehensive review for assessing the efficacy and adverse events of erlotinib, gefitinib, vandetanib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of NSCLC patients with network meta-analysis.

MethodikPopulation:

- patients with advanced or metastatic NSCLC aged between 20 and 95 years

Intervention/Komparator:

- NMA: placebo, erlotinib, gefitinib, vandetanib, dacomitinib, and icotinib

Endpunkte:

- PFS, overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), diarrhea, fatigue, rash, and cough

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane Library from inception to May 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk assessment tool bias tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs that satisfy the inclusion criteria were involved in this meta-analysis.
- A total of 5,059 patients with advanced or metastatic NSCLC were involved, in which the number of patients who received erlotinib was relatively larger.

Charakteristika der Population:

- The subjects in five studies included in this network meta-analysis were from the Asians and that in other four enrolled studies were from the Caucasians. In addition, nine included studies were all two-arm trials.

TABLE A1 Baseline characteristics of included studies

First author	Year	Country	Follow-up (year)	Interventions		Sample size			Gender (Male/Female)		Age (years)	
				T1	T2	Total	T1	T2	T1	T2	T1	T2
S. S. Ramalingam	2016	Australia	5.5	B	E	121	55	66	28/27	33/33	62 (34–79)	61 (32–84)
K. Kelly	2015	America	2	A	B	973	350	623	209/141	366/257	61.8 ± 9.34	62.0 ± 9.28
Y. Shi	2013	China	1	C	F	395	196	199	111/85	117/82	57 (50–64)	57 (50–62)
L. Zhang	2012	China	1	A	C	296	148	148	92/56	83/65	55 (20–75)	55 (31–79)
Y. L. Wu	2012	China	3	A	B	125	65	60	42/23	40/20	54 (30–77)	55 (33–73)
J. S. Lee	2012	Korea	2	A	D	924	307	617	147/160	288/329	60 (21–84)	60 (20–85)
S. T. Kim	2012	Korea	2	B	C	96	48	48	7/41	7/41	56 (32–81)	60 (37–83)
R. B. Natale	2011	America	2	B	D	1,240	617	623	393/224	381/242	61 (26–85)	61 (26–92)
F. Cappuzzo	2010	Italy	3	A	B	889	451	438	338/113	321/117	60 (30–81)	60 (33–83)

Note. A, placebo; B, erlotinib; C, gefitinib; D, vandetanib; E, dacomitinib; F, icotinib; NR, not reported; T, treatment.

Qualität der Studien:

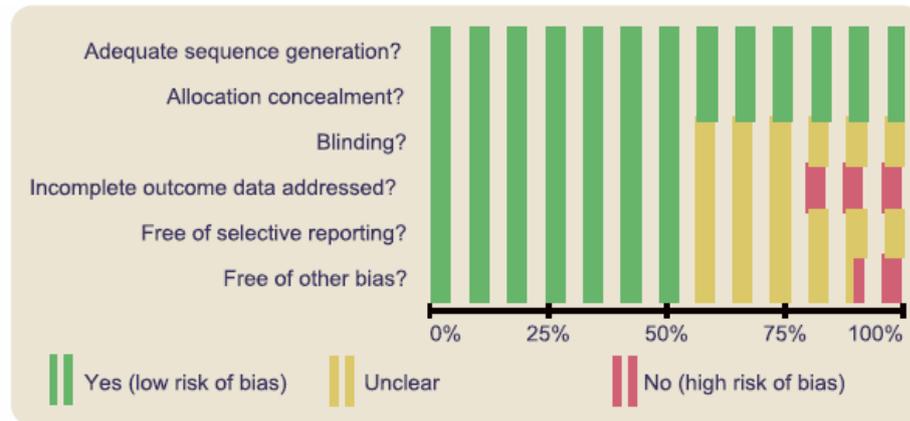


FIGURE A2 Cochrane systematic bias evaluation chart of nine included studies [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Studienergebnisse:

- Pairwise meta-analysis of efficacy and adverse events of five targeted drugs
 - In terms of efficacy, the PFS (months) of NSCLC patients treated with gefitinib was relatively shorter when compared with patients treated with icotinib (WMD = -2.50; 95% CI = -3.17 to -1.83); compared with NSCLC patients treated with gefitinib,
 - the PFS of patients treated with placebo and erlotinib was shorter (placebo vs. gefitinib: WMD= -2.20; 95% CI = -2.65 to - 1.75; erlotinib vs. gefitinib: WMD= -1.80; 95% CI = -2.64 to - 0.96);
 - the placebo-related ORR was comparatively lower when compared with gefitinib and erlotinib (gefitinib vs. placebo: OR = 0.02; 95% CI = 0.00–0.16; erlotinib vs. placebo: OR = 0.37; 95% CI = 0.23–0.59);
 - the placebo-related DCR was comparatively low when compared with gefitinib and erlotinib (gefitinib vs. placebo: OR = 0.41; 95% CI = 0.25–0.66; erlotinib vs. placebo: OR = 0.55; 95% CI = 0.42–0.71).
 - In terms of adverse events, compared with erlotinib (OR = 0.16; 95% CI = 0.12–0.21), gefitinib (OR = 0.29; 95% CI = 0.15–0.57), and vandetanib (OR = 0.15; 95% CI = 0.10–0.22),

- the placebo-related incidence of diarrhea was comparatively lower; compared with NSCLC patients treated with vandetanib, patients treated with erlotinib had relatively lower incidence of diarrhea (OR = 0.61; 95% CI = 0.49–0.77);
- placebo-related incidence of fatigue was relatively lower than erlotinib (OR = 0.69; 95% CI = 0.48–0.99);
- compared with NSCLC patients treated with gefitinib, patients treated with erlotinib had relatively higher incidence of fatigue (OR = 10.36; 95% CI = 1.14–363.58);
- compared with erlotinib (OR = 0.06; 95% CI = 0.05–0.08), gefitinib (OR = 0.11; 95% CI = 0.06–0.20) and vandetanib (OR = 0.17; 95% CI = 0.11–0.25), patients treated with placebo had comparatively lower incidence of rash;
- compared with vandetanib, the incidence of rash in patients treated with erlotinib was relatively higher (OR = 1.58; 95% CI = 1.24–2.01);
- compared with gefitinib, placebo was related to comparatively higher incidence of cough (OR = 2.40; 95% CI = 1.05–5.45).
- Network evidence of the population that received five targeted drugs
 - This study included five targeted agents: erlotinib, gefitinib, vandetanib, dacomitinib, and icotinib. Conclusions can be drawn that the number of patients treated with erlotinib, vandetanib, and gefitinib in the treatment of advanced or metastatic NSCLC was relatively larger, and the number of patients treated with dacomitinib and icotinib in the treatment of advanced or metastatic NSCLC was relatively smaller.
 - When compared with placebo, the ORR of patients with advanced or metastatic NSCLC who were treated with gefitinib was comparatively higher (OR = 14.92; 95% CI = 1.62–285.70);
 - the DCR of patients treated with erlotinib and gefitinib was relatively higher than those treated with placebo (erlotinib vs. placebo: OR = 1.82; 95% CI = 1.01–3.21; gefitinib vs. placebo: OR = 2.44; 95% CI = 1.16– 5.16);
 - four targeted drugs (placebo, erlotinib, gefitinib, and icotinib) indicated no significant difference in terms of PFS
 - Compared with placebo, patients with advanced or metastatic NSCLC who were treated with erlotinib, gefitinib, and vandetanib were associated with relatively higher incidences of diarrhea (erlotinib vs. placebo: OR = 5.76, 95% CI = 3.81-10.09; gefitinib vs. placebo: OR = 4.02; 95% CI = 2.00-8.94; vandetanib vs. placebo: OR = 8.45; 95% CI = 4.40-15.48);
 - patients treated with erlotinib suggested relatively higher incidence of fatigue when compared with gefitinib (OR = 14.11; 95% CI= 1.10–442.90);
 - compared with placebo, patients treated with erlotinib, gefitinib, vandetanib, and icotinib indicated relatively higher incidence of rash (erlotinib vs. placebo: OR = 14.79; 95% CI = 9.48–25.70; gefitinib vs. placebo: OR = 9.64; 95% CI = 4.14–22.45; vandetanib vs. placebo: OR = 7.92; 95% CI = 3.89–16.24; icotinib vs. placebo: OR = 6.79; 95% CI = 1.89–23.54);
 - in terms of cough, no significant difference was detected in the incidence of cough among the three targeted agents (placebo, gefitinib, and erlotinib)
- SUCRA value of efficacy and adverse events of five targeted drugs
 - the SUCRA value of five targeted agents for the treatment of advanced or metastatic NSCLC indicated that with regard to efficacy, icotinib has the highest SUCRA value for

PFS (months) and DCR (PFS: 83%; DCR: 77.8%), and the SUCRA value of gefitinib ranked highest with regard to ORR (83.4%) among the five targeted agents. Among the five targeted agents, erlotinib had the lowest SUCRA value in the aspect of adverse events, such as rash, cough, and fatigue (fatigue: 44.5%; rash: 24.2%; cough: 43.5%), and vandetanib had the lowest SUCRA value in terms of diarrhea (28.8%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

To briefly conclude, this network meta-analysis revealed that the efficacies of gefitinib and icotinib for advanced or metastatic NSCLC were comparatively better; in terms of adverse events, the toxicities of erlotinib and vandetanib were relatively greater. However, these conclusions need further validation by more fully designed sample parameters and a more comprehensive analysis of multiple factors. In addition, the subjects of enrolled studies regarding the history of any inflammatory disease such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) confine the efficacy to a certain extent. It is also noteworthy that differences between the sample sizes of interventions may lead to the restriction of universal conclusion. Nevertheless, this network metaanalysis could have certain guiding implications for the clinical application and treatment of advanced or metastatic NSCLC. A further study could be designed with larger sample parameters and more involved factors, thereby offering more choice for clinical treatment.

Kommentare zum Review

- Icotinib und Vandetanib sind für dieses Anwendungsgebiet nicht in Deutschland zugelassen.

Hess LM et al., 2018 [31].

First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analyses.

Fragestellung

The objectives of this systematic review and meta-analysis were to compare the survival, toxicity, and quality of life of patients treated with necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin.

Methodik

Population:

- Advanced or metastatic squamous NSCLC, who had not received any prior chemotherapy treatment for the disease

Intervention/ Komparator:

- Nicht klar definiert; market authorization for use in NSCLC or that were recommended by clinical treatment guidelines

Endpunkte:

- OS, PFS, QOL, and toxicity outcome

Recherche/Suchzeitraum:

- search strategy was conducted on January 27, 2015 and was updated on August 21, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 35 Studien
- davon wurden 12 Studien in die Meta-Analyse aufgenommen

Charakteristika der Population:

- Only three of the studies were phase II trials (27,29,61)
- The majority of the trials included were not limited to squamous NSCLC

Citation	Comparators	Planned maximum treatment duration	No. of squamous patients (% of study arm)
Included in meta-analysis			
Chen <i>et al.</i> (27)	Erlotinib 150 mg/day	6 cycles, optional to PD	19 (33.3%)
	Vinorelbine 60–80 mg/m ²	6 cycles, optional to PD	13 (23.2%)
Hoang <i>et al.</i> (25)	Paclitaxel 135 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Not reported	60 (20.9%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Not reported	50 (17.8%)
	Docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Not reported	56 (19.6%)
	Paclitaxel 225 mg/m ² + carboplatin AUC 6	Not reported	58 (20.3%)
Kubota <i>et al.</i> (28)	Docetaxel 60 mg/m ² + gemcitabine 1,000 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ²	6 cycles	46 (23%)
	Paclitaxel 225 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles	30 (15%)
Lilenbaum <i>et al.</i> (29)	Erlotinib 150 mg/day	To PD	11 (21.2%)
	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC 6	4 cycles	8 (15.7%)
Morabito <i>et al.</i> (30) (CAPPA-2)	Gemcitabine 1,200 mg/m ²	4 cycles	9 (32%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m ² + cisplatin 60 mg/m ²	4 cycles	10 (36%)
Pirker <i>et al.</i> (31,32)	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ²	6 cycles	187 (33%)
Gatzemeier <i>et al.</i> (33) (FLEX)	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² + cetuximab 250 mg/m ² (starting dose 400 mg/m ²)	6 cycles; cetuximab to PD	190 (34%)
Socinski <i>et al.</i> (34)	Nab-paclitaxel 100 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles, optional to PD	229 (44%)
	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles, optional to PD	221 (42%)
Spigel <i>et al.</i> (35)	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC 6 day 1, every 21 days	6 cycles	57 (100%)
	Necitumumab 800 mg days 1,8 + paclitaxel 200 mg/m ² day 1 + carboplatin AUC 6 day 1, every 21 days	Up to 6 cycles; necitumumab to PD	110 (100%)
Tan <i>et al.</i> (36) (GLOB-3)	Docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	6 cycles	64 (33.5%)
	Vinorelbine (IV 30 mg/m ² ; oral 80 mg) + cisplatin 80 mg/m ²	6 cycles	65 (34.2%)
Thatcher <i>et al.</i> (14) (SQUIRE)	Gemcitabine 1,250 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Up to 6 cycles	548 (100%)
	Necitumumab 800 mg/m ² + gemcitabine 1,250 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Up to 6 cycles; necitumumab to PD	545 (100%)
Treat <i>et al.</i> (37)	Gemcitabine 1,000 mg/m ² + carboplatin AUC 5.5	6 cycles	67 (17.7%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m ² + paclitaxel 200 mg/m ²	6 cycles	74 (19.6%)
	Paclitaxel 225 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles	61 (16.1%)
Yoshioka <i>et al.</i> (38) (LETS Study)	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles	59 (20.9%)
	S-1 40 mg/day, days 1–14 + carboplatin AUC 5	6 cycles	55 (19.5%)

Qualität der Studien:

- Only 3 clinical trials included in the systematic literature review were categorized as low quality

Studienergebnisse:

• **OS (8 Studien)**

- All comparators, with the exception of carbo + S-1, were associated with a higher HR than neci + gem + cis. A very wide CrI for OS was observed in one study
- When including carbo + S-1, the probability of neci + gem + cis being the highest ranked treatment option was 22.0%, whereas the probability for carbo + S-1 was 45.2%. Neci + carbo + tax had a 17.3% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 9.8% probability, and all others had less than a 5% probability of being the highest ranked OS option.
- When excluding the carbo + S-1 regimen because this agent is not available beyond Asia and may not be a relevant comparator worldwide, neci + gem + cis had a 35.4% probability of being ranked first for OS, neci + carbo + tax had a 30.8% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 18.5% probability, and nab-tax + carbo had a 10.8% probability.

• **PFS (9 Studien)**

- Neci + gem + cis demonstrated longer PFS compared with all other comparators.
- The probability of neci + gem + cis being the highest ranked for PFS in the HR analysis was 63.0%. Nab-tax + carbo had an 11.1% probability, carbo + S-1 had an 11.0% probability, and gem + docetaxel + vinorelbine had a 6.5% probability. All other comparators had less than a 5% probability of being the highest ranked
- When excluding carbo + S-1, neci + gem + cis had a 70.8% probability of being the highest ranked option for PFS, nab-tax + carbo had a 12.7% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 7.0% probability, and all other comparators had less than a 5% probability.

• **Adverse events and Quality of life**

- No analyses

Anmerkung/Fazit der Autoren

Results of this clinical-trial based network meta-analysis suggest that carboplatin plus S-1 and necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin may have OS benefits versus other regimens and that necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin may also have PFS benefits versus other comparators. However, these results should be interpreted with caution due to the limited number of studies, few of which focused exclusively on squamous NSCLC, the inability to adjust for covariates, and the wide credible intervals. Data were not available to conduct a network meta-analysis of either toxicity or QOL.

Kommentare zum Review

- The consistency assumption could not be explored because of the lack of closed loops in the network that included neci + gem + cis.
- Mutationsstatus unklar

Sheng M et al., 2016 [74].

Targeted drugs for unselected patients with advanced non-small cell lung cancer: a network meta-analysis

Fragestellung

A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of first-line chemotherapy and targeted therapy in unselected patients with advanced NSCLC and also estimated the rank probability of each treatment, expecting it will be helpful for making evidence-based clinical decision for physicians and patients. Methodik

Population:

- patients with confirmed locally advanced or metastatic NSCLC

Intervention/Komparator

- NMA: first-line treatments
 - at least two arms of different treatment regimens, chemotherapy, placebo or targeted therapy

Endpunkte:

- ORR and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 2015 using PubMed, EMBASE and Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 24 randomized clinical trials
- Five trials applied bevacizumab (Bev) (9,10,32-34), seven trials applied gefitinib (Gef) (35-41), ten trials applied erlotinib (Erl) (24,42-50) and the other two trials applied cetuximab (Cet)
- A total of 13,060 patients were enrolled, patients median age varied from; 38.2–100% of patients were adenocarcinoma; sixteen trials predominantly enrolled White patients whereas other six had a majority of Asian patients excluding the unreported data.
- For the outcomes of interest, eight different treatment arms were assessed: placebo, CT, Erl, Gef, Erl + CT, Gef + CT, Bev + CT, Cet + CT.

Qualität der Studien:

- 14/24 studies were reported as high quality and the remaining 10 studies as acceptable quality.
- Based on the GRADE criteria, the overall quality of the evidence about ORR, neutropenia, rash and diarrhea were rated as moderate, and the quality of the evidence about thrombocytopenia and anemia were rated as low

Studienergebnisse:

- Pairwise comparisons
 - For unselected patients, Bev + CT (OR =2.19; 95% CI, 1.55–3.11; P<0.001), Erl + CT (OR =1.64; 95% CI, 1.05–2.57; P=0.031) and Cet + CT (OR =1.68; 95% CI, 1.96–2.36; P=0.003) were associated with statistically significantly higher incidence of ORR than CT.
 - The estimated OR for Gef + CT and Gef compared with CT showed a consistent trend for higher ORR, although they did not reach statistical significant. However, Erl was associated with inferior efficacy compared with CT (OR =0.81; 95% CI, 0.23–2.78; P=0.735).
 - In terms of rash and diarrhea, Erl + CT, Gef + CT, Cet + CT and Gef were associated with significantly greater odds compared with CT. While CT showed statistically significantly more incidence of neutropenia and anemia compared to Gef and Erl. The risk of thrombocytopenia did not show any statistically significant difference among all the treatment arms except CT vs. Gef (OR =0.13; 95% CI, 0.03–0.61; P=0.009).
 - An estimate consistent with large heterogeneity (>50%) was seen in three comparisons for ORR, two comparisons for rash, one comparison for neutropenia and one comparison for thrombocytopenia, while no large heterogeneity was seen in comparisons concerning anemia and diarrhea.
- Network meta-analysis

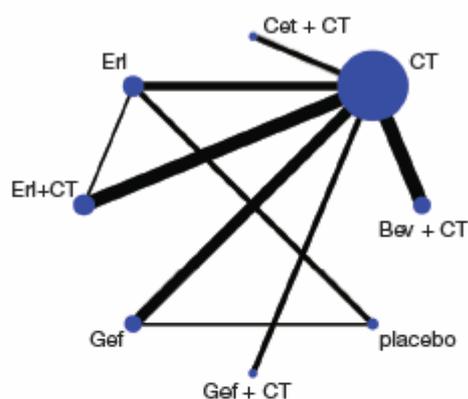


Figure 2 Network of studies comparing objective response rate of different agents for unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. Each link represents at least one study, width of each link is number of trials per comparison, size of each node is proportional to the total sample size. CT, chemotherapy; Bev, bevacizumab; Gef, gefitinib; Erl, erlotinib; Cet, cetuximab.

- showed that Bev + CT had a statistically significantly higher incidence of ORR relative to the other six different treatments, including placebo (OR =6.47; 95% CI, 3.85–10.29), Erl (OR =2.81; 95% CI, 2.08–3.70), CT (OR =1.92; 95% CI, 1.61–2.28), Gef (OR =1.40; 95% CI, 1.10–1.75), Erl + CT (OR =1.46; 95% CI, 1.17–1.80) and Gef + CT (OR =1.75; 95% CI, 1.36–2.22), whereas placebo and Erl were associated with statistically significantly lower incidence of ORR.
- Trend analyses of rank probability revealed that Bev + CT had the highest probability of being the best treatment arm in term of ORR, followed by Cet + CT.

- Meanwhile, Cet + CT showed significant severer rash and thrombocytopenia compared with Bev + CT. Gef was probable to be the rank 3 for ORR but was associated with relatively low risk for grade ≥ 3 toxicities.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our study suggested that the use of bevacizumab in combination with chemotherapy in the treatment of unselected patients with advanced NSCLC may offer a greater ORR and moderate toxicity. We hope this network meta-analysis may guide physicians in the therapeutic decision-making.

Kommentare zum Review

- Cetuximab besitzt für dieses Anwendungsgebiet in Deutschland keine Zulassung.

Chen JH et al., 2018 [4].

Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non–small-cell lung cancer

Fragestellung

(...) indirect comparison to compare the safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors, antiangiogenic therapy, and conventional chemotherapy.

Methodik

Population:

- patients with unresectable locally advanced or metastatic NSCLC either treatment-naive or first-line chemotherapy failure

Intervention/Komparator:

- anti-angiogenesis inhibitors, immunotherapy or chemotherapy as first-line therapy or subsequent therapy

Endpunkte:

- overall survival, progression free survival and all grade 3 to 5 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 16810 patients were included to conduct meta-analysis and indirect comparisons

- Eighteen trials were conducted as first line setting and nineteen trials were designed as subsequent therapy. Among the trials of first line setting, eighteen trials compared anti-angiogenic agents or immune checkpoint inhibitors with doublet platinum-based treatment. In terms of the trials of subsequent therapy, seventeen trials compared anti-angiogenic agents or immune checkpoint inhibitors with docetaxel and two trials compared these newer treatments with pemetrexed.
- Nineteen anticancer agents were analyzed, including anti-angiogenic agents (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, nintedanib, axitinib, sorafenib, vandetanib, and sunitinib), immune checkpoint inhibitors (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab and atezolizumab) and traditional chemotherapy (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and pemetrexed)

Qualität der Studien:

- The quality of the included RCTs were generally good with low risk of bias. The most common bias was the lack of blinding in about 38% of included trials with open-label designed. In the domain of other risk of bias, one trial by Wang Y. et al. was at high risk of bias due to single center design.

Studienergebnisse:

- Overall survival (OS):
 - The results of pairwise meta-analysis of direct comparisons of OS: In the first line setting, use of pembrolizumab significantly prolonged OS (HR: 0.60; 95%CI: 0.41–0.88; $p = 0.010$; heterogeneity: single trial). In the subsequent setting, the use of nivolumab (HR: 0.67; 95%CI: 0.55–0.82; $p = 0.0001$; heterogeneity: $p = 0.24$; $I_2 = 27\%$), pembrolizumab (HR: 0.71; 95%CI: 0.58–0.87; $p = 0.001$; heterogeneity: single trial), atezolizumab (HR: 0.73; 95%CI: 0.63–0.84; $p < 0.0001$; heterogeneity: $p = 1.00$; $I_2 = 0\%$) and ramucirumab plus docetaxel (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.98; $p = 0.02$; heterogeneity: $p = 1.00$; $I_2 = 0\%$) showed significant OS benefit versus standard chemotherapy.
 - Indirect comparison of OS: For the first line setting, both use of pembrolizumab alone (HR: 0.6; 95%CI: 0.4–0.91) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-base therapy (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.99) showed significant survival benefit as compared to doublet platinum therapy. Overall, anti-PD1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of pembrolizumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of axitinib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.41; 95%CI: 0.22–0.78), the combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.57; 95%CI: 0.36–0.89), and the combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.52; 95%CI: 0.28–0.96); it was also superior to the combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.58; 95%CI: 0.32–1.05) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, although these difference did not reach statistical significance. In addition, the use of pembrolizumab alone resulted in significant survival advantage when compared to nivolumab alone, regardless of PD-1/PD-L1 expression level (HR: 0.59; 95%CI: 0.36–0.97). In the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies (atezolizumab alone, pembrolizumab alone and nivolumab alone) showed significant survival benefit as compared to docetaxel or pemetrexed. The combination of ramucirumab and docetaxel

also resulted in survival advantage when compared to docetaxel (HR: 0.79; 95% CI: 0.64–0.98).

→ Overall, in the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of nivolumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.64–0.98), the combination of sunitinib and pemetrexed (HR: 0.49; 95%CI: 0.31–0.78), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.72; 95%CI: 0.58–0.88); the use of pembrolizumab alone (HR: 0.83; 95%CI: 0.65–1.05) and atezolizumab alone (HR: 0.85; 95%CI: 0.7–1.03) were both superior the combination of ramucirumab and docetaxel, although the difference were not statistically significant.

- PFS:

- In the first line setting, statistically significant improvement of PFS were shown in the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.62; 95%CI: 0.47–0.82; $p = 0.0009$; heterogeneity: $p = 0.0002$; $I^2 = 84\%$), the combination of pembrolizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.53; 95%CI: 0.31–0.91; $p = 0.02$; heterogeneity: single trial), and pembrolizumab alone (HR: 0.50; 95%CI: 0.37–0.68; $p < 0.00001$; heterogeneity: single trial) versus standard doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, statistically significant benefit of PFS were shown in the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.75; 95%CI: 0.67–0.84; $p < 0.00001$; heterogeneity: $p = 0.65$; $I^2 = 0\%$), the combination of nintedanib and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.68–0.92; $p = 0.002$; heterogeneity: single trial), the combination of aflibercept and docetaxel (HR: 0.82; 95%CI: 0.72–0.94; $p = 0.004$; heterogeneity: single trial), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.78; 95%CI: 0.70–0.87; $p < 0.00001$; heterogeneity: $p = 0.44$; $I^2 = 0\%$) versus docetaxel.
- Indirect comparison: In the first line setting, pembrolizumab alone (HR: 0.5; 95%CI: 0.32–0.79) and combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.64; 95%CI: 0.52–0.78) showed significantly increased efficacy compared with doublet platinum-based therapy.

→ Overall, pembrolizumab showed increased efficacy compared with anti-angiogenic therapies, although statistical significance did not reach in some comparisons: pembrolizumab vs combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.54; 95%CI: 0.32–0.91), and pembrolizumab vs combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, combination of ramucirumab and docetaxel showed significant increased efficacy compared with docetaxel alone in terms of PFS (HR: 0.74; 95%CI: 0.56–0.98). Although the HR appears to be in favor of pembrolizumab alone and nivolumab alone compared with docetaxel alone, the difference were not statistically significant.

- Toxicity:

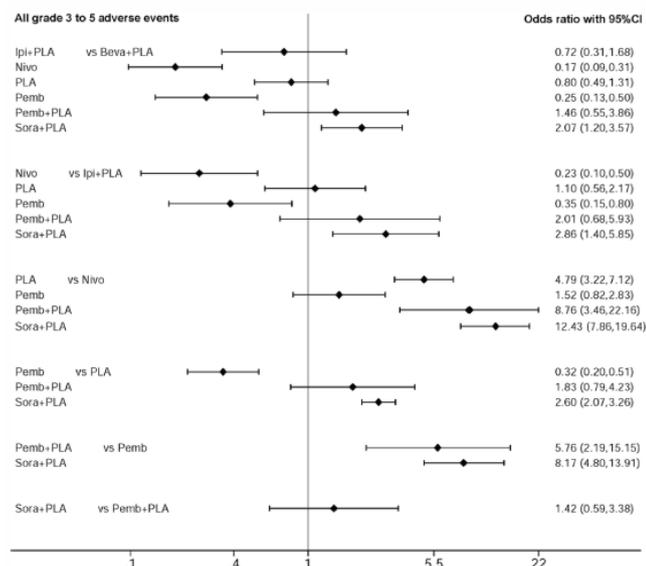


Figure 2. Forest plot of indirect comparison: all grade 3 to 5 adverse events in first line therapy. All individual regimens compared with reference treatment. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were given. Beva: bevacizumab; Ipi: ipilimumab; Nivo: nivolumab; Pemb: pembrolizumab; Sora: sorafenib; PLA: doublet platinum-based treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, based on current evidence, our results revealed that pembrolizumab and nivolumab may be preferable first-line and subsequent treatment options, respectively, for patients with advanced NSCLC without target gene mutations. These findings enhance our understanding of the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced NSCLC.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) bzw. EGFR Status.

Li J et al., 2019 [43].

Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer.

Fragestellung

We conducted a systematic review of published phase II and III clinical trials, and combined relevant studies for a meta-analysis to evaluate the overall risk of liver toxicity during the administration of ALK inhibitors.

Methodik

Population:

- NSCLC patients assigned to treatment with ALK inhibitors

Intervention:

- ALK inhibitors daily

Komparator:

- placebo or control drug in addition to the same treatment

Endpunkte:

- all-grade and high-grade alanine aminotransferase (ALT) and the increase of aspartate aminotransferase (AST)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and the Cochrane Library electronic databases from Jan 2000 to Jan 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- publication bias evaluated by Begg and Egger tests; Jadad scale used to assess the quality of included trials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 clinical trials (2 418 patients) considered eligible for the meta-analysis
- including 5 Phase III trials [24–28] and 7 Phase II trials [29–35]

Referenzen aus dem Review

[24] Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.

[25] Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.

[26] Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–29.

[27] Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29–39.

[28] Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829–38.

[29] Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363: 1693–703.

[30] Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011–9.

[31] Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189–97.

[32] Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963–71.

[33] Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:452–63.

[34] Ou SH, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661–8.

[35] Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234–42.

Charakteristika der Population:

- baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status: for the majority of patients between 0, 1 and 2
- patients were required to have adequate hepatic, renal and hematological function (inclusion criteria of each trial)

Qualität der Studien:

- all were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3

Studienergebnisse:

- Incidence and relative risk of ALT increase (1 677 patients included in the analysis)

- increase of the ALT was reported in 541 out of 1 677 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 26,0% (95% CI: 17,4%–37%)
- Subgroup analysis according to the ALK inhibitors: incidence of ALT associated with ceritinib (56,4%, 95% CI: 38,9%–72,5%) was significantly higher than that of alectinib (13,3%, 95% CI: 9,9%–17,7%) and crizotinib (28,4%, 95% CI: 18,8%–40,5%).
- RR (fixed effect) to develop any grade of ALT increase: 2,37 (95% CI: 1,97–2,86; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy (P=,37; I2=0%).
- grade 3 to 4 of the ALT increase (evaluable in 1 884 patients) and the incidence of high grade of ALT increase: 8,4% (95% CI: 5,1%–13,4%) for ALK inhibitors
- RR to develop grade 3 to 4 of ALT increase: 7,34 (95% CI 3,95–13,63; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy
- no significant heterogeneity observed in RR analysis for grade 3 to 4 (P=.27; I2=23,4%)
- Incidence and relative risk of AST increase (1 721 patients included in the analysis)
 - increase of the AST was reported in 466 out of 1721 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 23,2% (95% CI: 16,7%–31,4%)
 - Subgroup analysis according to the ALT inhibitors: incidence of AST elevation associated with ceritinib (41,9%, 95% CI: 23,3%–63,1%) was higher than that of alectinib (13,1%, 95% CI: 9,0%–18,6%) and crizotinib (26,3%, 95% CI: 18,6%–35,7%)
 - RR (fixed effect) to develop any grade of,AST increase: 3,27 (95% CI: 2,47–4,34; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls
 - grade 3 to 4 of the AST increase (evaluable in 1 653 patients) and the incidence of high grade of AST increase: 7,0% (95% CI: 4,8%–10,2%) for ALK inhibitors
 - RR to develop grade 3 to 4 of the AST increase (fixed effect): 11,54 (95% CI : 4,33–30,7; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls
 - no significant heterogeneity observed with fixed model in the analysis for all grades (P=,12;I2=52,6%) and grade 3 to 4 (p=0,89; I2=0%) of AST increase

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the findings of the present study offer substantial evidence that ALK inhibitors treatment in advanced NSCLC significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in comparison with controls. Clinicians should recognize liver toxicities promptly as early interventions may alleviate future complications. In addition, more trials are still needed to investigate the potential predictive factors in order to avoid toxicity and premature drug discontinuation.

Lee YC et al., 2019 [39].

Which Should Be Used First for ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Chemotherapy or Targeted Therapy? A Meta-Analysis of Five Randomized Trials

Fragestellung

This meta-analysis examines whether having targeted therapy as the first- or second-line of therapy affects either progression-free survival (PFS) or overall survival (OS), by pooling evidence from the currently available randomized controlled trials.

Methodik

Population:

- lung cancer patients

Intervention:

- ALK

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (EBSCOhost) and PubMed up to 7 May 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- five-point Jadad ranking system on randomization, double-blinding, and withdrawals

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five articles satisfied the inclusion criteria [1,4–7]

Referenzen aus dem Review

1. Solomon, B.J.; et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 2167–2177.
4. Novello, S.; et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 1409–1416.
5. Soria, J.C.; et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017, 389, 917–929.
6. Shaw, A.T.; et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 2385–2394.
7. Shaw, A.T.; et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 874–886.

Charakteristika der Population:

- 1 404 patients included: 721 assigned to ALK inhibitors, 683 assigned to control arms (Novello et al. [4] randomized patients at a ratio of 2:1 to receive alectinib or chemotherapy)
- median age of the patients: 55
- brain metastasis status: balanced among all studies (between 26 and 74%)
- setting: one study in second line; one study after two prior lines, crizotinib, platinum-based doublet; one Study after 1 or 2 chemotherapy, and crizotinib resistance

Qualität der Studien:

- all were open-label, phase 3 trials
- two of the studies scored 3, two studies scored 2, and one study scored 1
- cross-over after chemotherapy failure allowed in all studies, inverse was not mentioned

Studienergebnisse:

- treatment with ALK inhibitors associated with
 - HR in PFS: 0,48 (95% CI: 0,42–0,55), significant reduction
 - HR in OS: 0,88 (95% CI: 0,72–1,07), no significant reduction
 - no significant heterogeneity found
- sensitivity analysis for first-line ALK targeted therapy from two trials [1,5] (Anmerkung: beide Studien erreichen 2 Punkte nach der Bewertung nach Jadad)
 - pooled HR for PFS: 0,50 (95% C: 0,41–0,60), significant reduction
 - HR for OS 0,77 (95% CI: 0,59–1,02), no significant reduction
 - no significant heterogeneity observed

Anmerkung/Fazit der Autoren

The choice of the first-line treatment for ALK-positive, non-small cell lung cancer needs to take into account cost–benefit considerations and the patient-reported quality of life, as the treatment sequence did not cause a significant difference in overall survival.

Kassem L et al., 2019 [34].

Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review

Fragstellung

To adequately describe the exact safety profile of each of those agents we conducted a systematic review of prospective trials testing various ALK inhibitors (ALKi) in NSCLC. We compare common AE with each ALKi along with clinical approach to management.

Methodik

Population:

- patients with non-small cell lung cancer

Intervention:

- ALK inhibitors (i.e. Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Brigatinib, Lorlatinib, Entrectinib, X-396)

Komparator:

- nicht definiert

Endpunkte:

- safety results (for the common AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database, ASCO library database, ESMO, IASLC and ELCC meeting abstract databases from January 2005 to August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 14 studies with 2 793 patients were included in the final analysis:
 - two phase IB trials, seven phase II trials and five phase III trials

Referenzen aus dem Review

A) Crizotinib (CRZ) trials

Camidge, D.R., et al., 2012. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 13 (10), 1011–1019. (PROFILE 1001)

Shaw, A.T., et al., 2013. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 368 (25), 2385–2394. (PROFILE 1007)

Solomon, B.J., et al., 2014. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK -Positive lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 371 (23), 2167–2177. (PROFILE 1014)

Hida, T., et al., 2017. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet [Internet]* 390 (10089), 29–39. (Crizotinib arm)

B) Alectinib (ALC) trials

Seto, T., et al., 2013. (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *CH5424802. Lancet Oncol.* 14 (7), 590–598.

Ou S-HI, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 1;34(7):661–668. NP28673

Shaw, A.T., et al., 2016. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17 (February (2)), 234–242. NP28761, North America

J-Alex (Alectinib arm) Hida et al., 2017

C) Ceritinib (CRT) trials:

Kim, D.W., et al., 2016a. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 17 (4), 452–463.

Crino, L., et al., 2016. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J. Clin. Oncol.* 34 (24), 2866–2873.

Soria, J.-C., et al., 2017. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 4;389 (March (10072)), 917–929.

ASCEND-3 (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip et al., 2016)

Shaw, A.T., et al., 2017. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK -rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18 (July (7)), 874–886.

D) Other ALK inhibitors:

Gettinger, S.N., et al., 2016. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2045 (16), 1–14.

Kim, D., et al., 2017. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase – positive non –small-cell lung Cancer : a randomized, multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 35 (22).

- fulltext of ASCEND-3 trial (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip, 2015) was not published at time of review
- ALK inhibitors used as a monotherapy in all studies
- one study randomized crizotinib versus alectinib (Hida et al., 2017)
- four of the included studies compared an ALK inhibitor to chemotherapy

Charakteristika der Population:

- majority of patients was metastatic
- patients with locally advanced (stage III) disease not eligible for local therapy
- median age: from 48 to 61 years
- most studies allowed prior platinum based chemotherapy for advanced disease

Qualität der Studien:

- Cochrane risk of bias tool not used as the majority of studies was nonrandomized

Studienergebnisse:

- differences in the toxicity patterns between the different ALK inhibitors:
 - more GI and hepatic toxicities with Ceritinib,

- more visual disorders with Crizotinib,
- more dysgeusia with crizotinib and Alectinib and
- possibly more respiratory complications with Brigatinib
- most AEs were low grade
- treatment-related deaths associated with ALK inhibitors: 0–1% of patients
- Gastrointestinal toxicities
 - most common adverse events (AEs) observed with ALK inhibitors
 - nausea (up to 83%), vomiting (up to 67%) and diarrhea (up to 86%),
- Hepatic toxicities
 - elevation of liver enzymes occurred in up to 60%
- Fatigue, Visual disorders and peripheral edema
 - fatigue (up to 43%)
- Hematological toxicities
 - most common haematological toxicities observed with ALK inhibitors: neutropenia, anemia
 - neutropenia much lower than observed with chemotherapy
- Miscellaneous toxicities
 - Brigatinib, has a unique profile of increased early onset pulmonary AEs and hypertension
- Serious AEs (SAEs) and treatment-related deaths
 - occurred in the range of 0% to 25% across all studies
 - discrepancy across different studies mostly due to inconsistent definition of treatment-related versus disease-related SAEs

Anmerkung/Fazit der Autoren

Most of adverse effects of ALKi can be managed efficiently via dose modifications or interruptions. Timely identification of each ALKi pattern of toxicity can prevent treatment-related morbidity and mortality in this palliative setting.

Kommentare zum Review.

- LK received a research grant from Novartis oncology. KSS received a study grant from Dubai Harvard Foundation (DHFMR). Other authors have nothing to declare.

Zhao X et al., 2018 [87].

Ceritinib Alone for Crizotinib-naive Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement None-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review

Fragestellung

The present systematic review aimed to assess the discrepancies in the efficacy and safety of ceritinib in crizotinib-naive and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC detected by the whole body and intracranial responses.

Methodik

Population:

- crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC

Intervention:

- ceritinib

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- ORR, PFS, DCR, and ORR for intracranial metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (via PubMed), Embase, Ovid, Web of Science, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Science Direct, and conference abstracts, between inception and August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Effective Public Health Practice Project Tool (EPHPP) assesses 6 aspects of interventions: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection method, and withdrawals and dropouts, all of which is synthesized to calculate a global study rating, identified as strong, moderate, or weak

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 reports (7 trials) with 1 015 participants included, reported from 2014 to 2017
- nine single-arm clinical studies were involved, including 968 patients altogether
 - 4 described ceritinib for crizotinib-naïve patients [18,19,21,22] and
 - 5 described ceritinib for crizotinib-pretreated patients [18-20,23,24]

Referenzen aus dem Review

18. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:1189-97.
19. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:452-63.
20. Crinò L, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016; 34:2866-73.
21. Felip E, et al. ASCEND-3: a single-arm, open-label, multicentre phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 90:208-17.
22. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389:917-29.
23. Shaw AT, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:874-86.
24. Hida T, et al. Ceritinib in patients with advanced, crizotinib-treated, anaplastic lymphoma kinase-rearranged NSCLC: Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:618-24.

Charakteristika der Population:

- Mean Age: 45,5-56,0 years
- Female Sex: 50-67%
- Brain Metastases: 31-79%

Qualität der Studien:

- 4 (57%) classified as strong and 3 (43%) as moderate
- selection bias for 6 reports (86%) was rated as strong
- most studies representative of the target population
- blinding for 5 studies (71%) was strong (to blind the assessing researcher in most studies; was not always possible, two reports were rated as moderate because this was not reported)
- confounders and data collection methods were also relatively strong domains, with 4 (57%) and 6 (86%) reports, respectively, rated as strong (reliable and valid data collection methods used, withdrawals and dropouts reported, 1 study insufficiently described the data collection process)

Studienergebnisse:

Effect of NSCLC

- analysis for crizotinib-naive pooled data revealed a pooled ORR of 68,9% (95% CI: 64,3%-73,1%; no heterogeneity observed)
- PFS for crizotinib-naive treatment: 14,62 months (95%CI: 11,99-17,78 months; no heterogeneity observed)
- no evidence of publication bias
- most common types of **adverse events** and their incidence included
 - diarrhea (83.7%), nausea (74.9%), vomiting (61.5%), fatigue (33.3%), decreased weight (27.2%), decreased appetite (40.5%), increased alanine aminotransferase concentration (46.9%), increased aspartate aminotransferase (38.1%), increased blood alkaline phosphatase concentration (22.0%), and increased gammaglutamyltransferase (20.1%).
 - most adverse events were grade 1 or 2, a small proportion were grade 3 or 4

Effect of Brain Metastases

- pooled intracranial ORR with ceritinib used as the initial regimen: 50,4% (95% CI: 41,6%-59.2%; no heterogeneity observed)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Ceritinib is an effective agent for both crizotinib-naive and crizotinib-pretreated patients with locally advanced or metastatic ALK-rearranged NSCLC. Ceritinib has significant activity in crizotinib-naïve patients with brain metastases.

Kommentare zum Review

- Phase I, II, III Studien eingeschlossen

Petrelli F et al., 2018 [68].

Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies.

Fragestellung

In the current paper, we performed a pooled analysis, including data from ALK positive NSCLC patients with BMs receiving ALK inhibitors.

Methodik

Population:

- ALK positive NSCLC patients with BMs

Intervention:

- treatment with an ALK inhibitor

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- intracranial objective response rate (IC ORR), intracranial disease control rate (ICC DCR): complete response, partial response, or stable disease for at least 24 weeks
- median PFS, median OS, one-year OS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (MEDLINE), EMBASE, The Cochrane Library, Scopus, and Web of Science, between inception and 30th June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale for randomized controlled studies and Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for retrospective cohort studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 studies , which included data from 1 016 patients with ALK positive NSCLC and BMs
 - 7 studies evaluated crizotinib [7-13], 5 ceritinib [14-18], 4 alectinib [19-22], 1 both crizotinib and alectinib [23], 1 included different ALK inhibitors [5], 2 evaluated brigatinib [24, 25]
 - in 1, the used ALK inhibitor(s) not specified [26]
 - 4 studies conducted in first line setting [9, 18, 23, 26]

Referenzen aus dem Review

9. Solomon BJ, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. J Clin Oncol. 2016; 34(24):2858-65.

18. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017.

23. Peters S, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017.

26. Doherty MK, et al. Treatment options for patients with brain metastases from EGFR/ALK-driven lung cancer. Radiother Oncol. 2017; 123 (2):195-202.

- 14 studies included patients pre-treated with at least one line of therapy [5, 7, 8, 12-17, 19-22, 25],
- 3 a cohort of patients receiving ALK inhibitors in different lines (first or beyond) [10, 11, 24]

Charakteristika der Population:

- No patient of the first-line studies had a previous chemotherapy.
- Between 38 and 100% had a previous local therapy.

Qualität der Studien:

- RCTs (Solomon BJ, et al.; Soria JC, et al.; Peters S, et al.): 4 points on Jadad scale with moderate risk of selection and attrition bias
- Retrospective study (Doherty MK, et al.): 6 points on NOS scale
- no evidence of publication bias observed

Studienergebnisse:

- **IC ORR and IC DCR** available in three out of five studies
- pooled ICC ORR: 39,17% (95%CI 13,1-65,2%), with heterogeneity observed
- pooled IC DCR: 70,3% (95%CI 47,7-86,0%), random effect model
- ICC ORR with alectinib: 59,0% (95%CI 29,3-83,0%),
- ICC ORR with ceritinib: 56,6% (95%CI 33,3-77,4%),
- ICC ORR with crizotinib: 26,0% (95%CI 8,9-55,9%)
- median **PFS** in naive patients: 7,3 months (range 5,9-10,7),
- median **IC PFS** was 13,2 months (range 7,0-15,7)
- median **OS**: 23 months
- pooled **one-year OS**: 64,0% (range 59,0-81,0%), data from two studies

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, there is evidence, albeit of limited quality, that ALK positive NSCLC patients with BMs derive significant clinical benefit from ALK inhibitors with or without previous (whole) brain radiotherapy, and the efficacy is similar to that observed for extracranial systemic disease.

Based on these data, ALK inhibitors are effective in both naive and pre-treated patients with similar IC ORR and IC DCR, irrespective of the line of therapy.

Kommentare zum Review

- Funding: The authors received no specific funding for this work.
- Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Liu B et al., 2018 [45].

Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conduct a systematic review and meta-analysis of published data associated with ALK-TKIs to investigate the overall incidence and risk of liver toxicities with the administration of these drugs.

Methodik

Population:

- NSCLC patients

Intervention:

- ALK-TKIs

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- Hepatotoxicity (all grades and grade 3–4)
 - increase of alanine aminotransferase (ALT),
 - increase of aspartate aminotransferase (AST)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed (data from Jan 2000 to Jan 2017), Embase (data from Jan 2000 to Jan 2017) and the Cochrane Library electronic databases, abstracts, clinical trial registration website (<http://www.ClinicalTrials.gov>)

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale and Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 prospective trials, a total of 1 908 patients available for meta-analysis
 - 3 phase III [24–26]

Referenzen aus dem Review

24. Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368:2385–2394.

25. Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:2167–2177.

26. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389:917–929.

- 7 phase II trials [27–33]

Referenzen aus dem Review

27. Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:1693–1703.

28. Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13:1011–1019.

29. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1189–1197.

30. Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:1963–1971.

31. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:452–463.

32. Ou SH, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34:661–668.

33. Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a singlegroup, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:234–242.

Charakteristika der Population:

- Median age (y): 49-54
- Median PFS (m): 3-16,6
- Median OS (m): 20,3 for crizotinib, 22,8 for chemotherapy (one study: Shaw AT, et al.)

Qualität der Studien:

- all of the three randomized controlled trials were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3
- seven non-randomized controlled trials: quality score was high (≥ 6) according to NOS checklists

Studienergebnisse:

- incidences of all-grade
 - aspartate aminotransferase (AST) elevation: 25,2% (95% CI 17,7–34,7%)
 - alanine transaminase (ALT) elevation: were, 26,0% (95% CI 17,8–36,3%)
- incidences of high-grade (grade 3 and 4)
 - AST elevation: 7,0% (95% CI: 5,4–9,0%)
 - ALT elevation: 9,9% (95%CI: 5,6–16,7%)
- sub-group analysis according to ALK-TKIs
 - incidence of liver toxicities associated with ceritinib was higher than that of crizotinib and alectinib
- compared to chemotherapy, ALK-TKIs significantly increased the risk of developing all-grade and high-grade
 - AST elevation (RR 2,30; 95%CI: 1,87–2,83, $p < 0,001$; RR 10,14; 95% CI: 3,9–26,39, $p < 0,001$) and
 - ALT elevation (RR 2,37; 95%CI: 1,97–2,86, $p < 0,001$; RR 7,34; 95% CI: 3,95–13,63, $p < 0,001$), respectively

Anmerkung/Fazit der Autoren

The use of ALK-TKIs significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in lung cancer patients.

Fan J et al., 2018 [9].

The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We performed this meta-analysis to synthesize the results of different clinical trials to evaluate the efficacy and safety of alectinib.

Methodik

Population:

- ALK+ NSCLC patients

Intervention:

- alectinib at any dose

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), disease control rate, progression-free survival, intracranial ORR
- discontinuation rate, rate of dose reduction or interruption due to adverse events, incidence of several adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, from the inception through September 5, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration ROB tool, Newcastle–Ottawa scale (NOS) used

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies (2 RCTs and 6 single-arm trials) with 626 patients (255 in the 2 RCTs and 371 in the 6 single-arm trials)
 - 3 studies with ALKi-naïve or untreated patients (Phase II or III)

Referenzen aus dem Review

15. Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829–838.

23. Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29–39.

26. Seto T, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14:590–598.

Charakteristika der Population:

- Median age (years): 48-61
- Median duration of follow-up (months): 7,6-18,6

Qualität der Studien:

- Cochrane ROB tool: high risk (2 phase III studies)
- NOS: 6 points (considered to be “moderate”)

Studienergebnisse:

- ORR 70% (95% CI: 57% to 82%),
- disease control rate 88% (95% CI: 82% to 94%),
- progression-free survival 9,36 months (95% CI: 7.38% to 11.34%),
- intracranial ORR 52% (95% CI: 45% to 59%)
- **ALK inhibitor-naïve patients**
 - better responses than crizotinib-pretreated patients (59%, 95% CI: 47% to 71% vs 48%, 95% CI: 38% to 57%)
- aggregate discontinuation rate is 7% (95% CI: 4% to 10%),
- pooled rate of dose reduction or interruption is 33% (95% CI: 24% to 42%)
- incidences of most adverse events were relatively low
- incidences of myalgia (18%) and anemia (25%) higher than with crizotinib

Anmerkung/Fazit der Autoren

Generally, alectinib is a drug with preferable efficacy and tolerable adverse effects, and it is suitable for the treatment of intracranial metastases.

Han S et al., 2018 [28].

The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of Bevacizumab (Bev) used in combination with paclitaxel and carboplatin (PC), compared with PC alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

Intervention/Komparator:

- PC with or without Bev as a first-line therapy for patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, toxicity, treatment related mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- up to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs (1486 patients) that compared PC with or without Bev (dose: 15 mg/kg) for locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic (stage IV) NSCLC

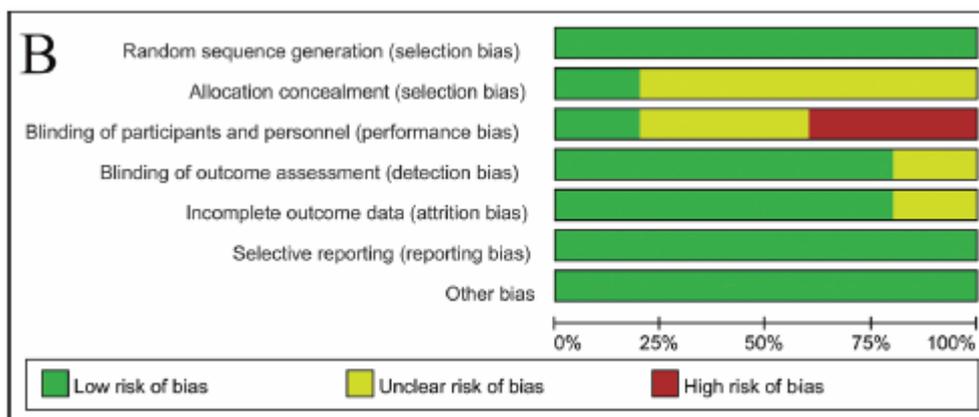
Charakteristika der Population:

Table 1: Characteristics of RCTs included in the meta-analysis

study	year	region	trial phase	participants	intervention and comparisons	patients enrolled	Histology	primary endpoint
Johnson	2004	USA	II	99	C:CP	32	adenocarcinoma,	time to disease
					T:CP+BEV(7.5 mg/kg)	32	large cell carcinoma,	progression
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	35	squamous cell carcinoma,	and tumor response rate
Sandler	2006	USA	III	878	C:CP	444	adenocarcinoma,	overall survival
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	434	large cell carcinoma,	
							bronchoalveolar carcinoma,	
Soria	2011	Europe	II	85	C:CP	41	adenocarcinoma,	objective response rate
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	44	bronchoalveolar carcinoma,	
							large cell carcinoma,	
Niho	2012	Japan	II	180	C:CP	59	adenocarcinoma,	progression-free survival
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	121	large cell carcinoma,	
							other	
Zhou	2015	China	III	276	C:CP	138	adenocarcinoma,	progression-free survival
					T:CP+BEV(15 mg/kg)	138	large cell carcinoma,	
							mixed cell carcinoma	

Qualität der Studien:

- low risk of bias in most domains except for the allocation concealment and blinding. Because the outcomes (such as PFS and OS) in cancer trials are objective and are not influenced by a lack of blinding, the risk of bias was considered acceptable.



Studienergebnisse:

- Progression-free survival
 - PFS was prolonged in patients treated who were with PC plus Bev, compared with PC, with an estimated HR of 0.57 (random effects: 95% CI = 0.46–0.71, $p < 0.01$; $I^2 = 56%$, $p = 0.06$).
- Overall survival:
 - The five included trials all reported OS. The HR for the OS favored Bev combined with PC (fixed effect: HR = 0.81; 95% CI = 0.71–0.92; $p < 0.01$), without significant heterogeneity ($I^2 = 0%$; $p = 0.48$) among the trials, and HR was calculated using a fixed effects model. There was also no significant heterogeneity ($I^2 = 15%$, $P = 0.32$) with regarding the effect of Bev on the OS after excluding the study published by Johnson et al., which was the only study that included patients with squamous cell histology.

- Overall response rates:
 - The fixed-effects model evaluation ($\chi^2 = 4.67$; $p = 0.32$, $I^2 = 14\%$), including 1,486 patients, showed an increased response rate in the Bev plus PC versus the PC along group (RR = 2.06, 95% CI = 1.73–2.44).
- Toxicities and safety:
 - Bev showed a significant increase in treatment-related deaths in patients with NLCLC (fixed effect: RR = 2.96; 95% CI = 1.46–5.99; $p = 0.003$).
 - According to the haematological toxicities (grade 3/4), the group that received PC plus Bev had higher rates of neutropenia (fixed effect: RR = 1.29; 95% CI = 1.12– 1.49; $p = 0.0006$). The proportions of febrile anemia, febrile neutropenia and thrombocytopenia were similar.
 - The non-haematologic toxicities were also more frequent for patients receiving PC plus Bev. These toxicities included haemoptysis (fixed effect: RR = 4.87; 95%CI = 1.13–20.90; $p = 0.03$), hypertension (fixed effect: RR = 6.89; 95% CI = 3.21–14.79; $p < 0.00001$), proteinuria (fixed effect: RR = 12.58; 95% CI = 2.61–60.57; $p = 0.002$) and bleeding events (fixed effect: RR = 4.59; 95% CI = 1.78–11.80; $p = 0.002$). There was no difference in the proportion of patients with thrombocytopenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis demonstrated that Bev significantly prolonged the PFS, OS and RR when combined with PC as first-line therapy in patients with non-squamous advanced NSCLC. This combination caused more adverse events and slightly increased the risk of treatment-related death. Thus, Bev plus PC can be considered a good option for reasonably selected target patients. Importantly, the patient's own value, complicated diseases and expected toxicity profile should be considered before making a treatment decision.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten bzw. EGFR Status).

Zhao S et al., 2018 [86].

Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis

Fragestellung

to estimate the relative efficacy and tolerability of bevacizumab in combination with different platinumbased doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC), attempting to identify the most and least preferable regimen to be used with bevacizumab for this population

Methodik

Population:

- advanced NS-NSCLC patients (first-line setting)

Intervention/Komparator

- least two of the following treatments:
 - platinum-based doublets with and without bevacizumab for untreated advanced NS-NSCLC were classified into six categories, taxane–platinum chemotherapy (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum chemotherapy (Gem–Pt), pemetrexed–platinum chemotherapy (Pem–Pt), taxane–platinum plus bevacizumab (Taxane–Pt+B), gemcitabine–platinum plus bevacizumab (Gem–Pt+B) and pemetrexed–platinum plus bevacizumab (Pem–Pt+B)

Endpunkte:

- OS, PFS, SAE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases and ClinicalTrials.gov until the end of June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Data of 8,548 patients from 18 randomized controlled trials (RCTs) receiving six treatments, including taxane–platinum (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum (Gem–Pt), pemetrexed–platinum (Pem–Pt), taxane–platinum+bevacizumab (Taxane–Pt+B), gemcitabine–platinum+bevacizumab (Gem–Pt+B) and pemetrexed–platinum+bevacizumab (Pem–Pt+B), were incorporated into the analyses

Qualität der Studien:

- As for the risks of bias, one trial (Boutsikou et al.³³) was rated with high overall risk of bias, as it had three rated with an unclear risk of bias. Among the remaining trials, eleven trials had two items and three trials had one item rated with unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Direct and indirect evidence of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were synthesized at the hazard ratio (HR) scale and evidence of objective response rate (ORR) and serious adverse events (SAE) were synthesized at the odds ratio (OR) scale.
- Taxane–Pt+B showed significant advantages in OS (HR=0.79, $p < 0.001$), PFS (HR=0.54, $p < 0.001$) and ORR (OR=2.7, $p < 0.001$) over Taxane–Pt with comparable tolerability (OR53.1, $p=0.08$).
- Gem–Pt+B showed no OS benefit compared to any other treatment.
- No significant differences were detected between Pem–Pt+B and Pem–Pt in four outcomes.
- In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt+B were ranked the first and second, respectively.

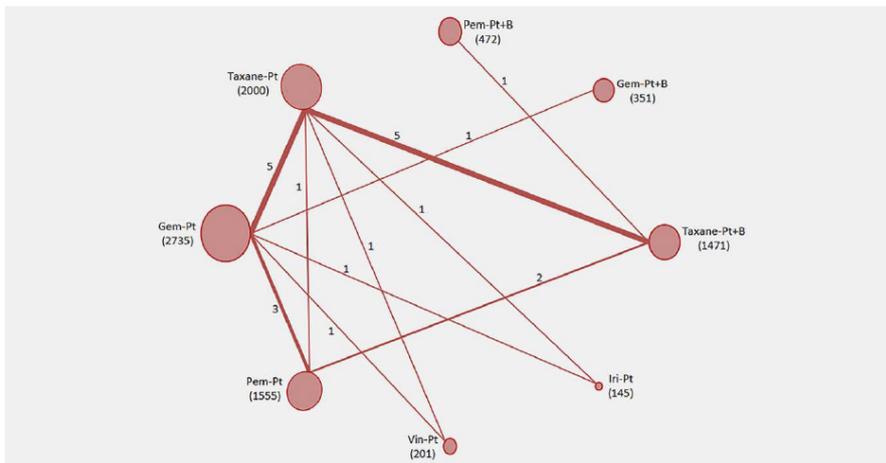


Figure 2. Network of all eligible trials assessing the six treatments in the first-line setting for advanced NS-NSCLC established for the Bayesian network meta-analysis. The size of the nodes is proportional to the number of patients (in parentheses) randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials (beside the line) comparing the connected treatments (nodes). Taxane-Pt + B, taxane-platinum plus bevacizumab; Gem-Pt + B, gemcitabine-platinum plus bevacizumab; Pem-Pt + B, pemetrexed-platinum plus bevacizumab; Taxane-Pt, taxane-platinum chemotherapy; Gem-Pt, gemcitabine-platinum chemotherapy; Pem-Pt, pemetrexed-platinum chemotherapy; Vin-Pt, vinorelbine-platinum chemotherapy; Iri-Pt, irinotecan-platinum chemotherapy. [Color figure can be viewed at

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in the first-line treatment for advanced NS-NSCLC, Taxane-Pt and Gem-Pt are the most and least preferable regimens to be used with bevacizumab, respectively. Adding bevacizumab to Pem-Pt remains unjustified because it fails to improve efficacy or tolerability. In terms of the benefit-risk ratio, Pem-Pt and Taxane-Pt+B are the best and second-best treatment for this population.

Sun L et al., 2015 [76].

Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

In the present study, we summarized data from randomized controlled clinical trials comparing chemotherapy or EGFR-TKIs plus bevacizumab with chemotherapy or EGFR-TKIs alone in the first- or second-line treatment of NSCLC to provide evidence for the use of bevacizumab in advanced NSCLC

Methodik

Population:

- advanced stage IIIB/IV or recurrent NSCLC with ECOG performance status of 0–2 or Karnofsky performance score ≥ 60)

Intervention/Komparator:

- bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone, or comparing bevacizumab plus EGFR-TKIs with TKIs alone, in either first-line or secondline treatment

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, and adverse effects of grade ≥ 3

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies with 1,779 cases in the bevacizumab group and 1,768 cases in the control group were included in the metaanalysis. Among these studies, there were seven first-line studies including 2,528 cases and two second-line studies including 756 cases.

Qualität der Studien:

- Only two studies were high quality

Studienergebnisse:

- Meta-analysis of the addition of bevacizumab to different lines of treatment:
 - Six first-line studies reported OS results, and all of them compared bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone. The results indicated that combination treatment significantly prolonged OS (HRos 0.90, 95 % CIos 0.82–0.99, Pos = 0.029). PFS results were reported in six trials, of which one compared bevacizumab plus erlotinib with erlotinib alone, and the remaining five compared bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone. All nine trials analyzed reported ORR results. The results indicated that combination treatment with bevacizumab statistically significantly improved PFS and ORR in the first-line treatment (HRpfs 0.72, 95 % CIpfs 0.66–0.79, Ppfs<0.001; RRorr 1.58, 95 % Clorr 1.28–1.95, Porr<0.001).
 - Two trials reported the survival results of bevacizumab in the second-line treatment of NSCLC, comparing bevacizumab plus chemotherapy to chemotherapy alone, and bevacizumab plus erlotinib to erlotinib alone, respectively. Pooled analysis showed that the addition of bevacizumab to standard second-line treatment did not decrease the risk of death, but it significantly improved PFS and ORR (HRpfs: 0.62, 95 % CI 0.52–0.74, Ppfs<0.001 / RRorr 1.33, 95 % Clorr 1.11–1.60, Porr = 0.002, respectively)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the addition of bevacizumab to chemotherapy or erlotinib can significantly improve PFS and ORR in the first- and second-line treatment of advanced NSCLC, with an acceptable and tolerated risk of bleeding events, hypertension, proteinuria, and rash. Bevacizumab plus chemotherapy can also provide an OS benefit; however, whether bevacizumab plus erlotinib can prolong OS needs further validation.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

Luo W et al., 2018 [49].

Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We conducted a comprehensive meta-analysis to state the safety profile of PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC, and identify the exact incidence and relative risk (RR) of both summary and detailed AEs.

MethodikPopulation:

- patients with lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- relevant symptoms (fatigue, anorexia, nausea, constipation diarrhea, and peripheral sensory neuropathy), hematologic AEs (neutropenia and anemia), and immune-related AEs (irAEs; rash, pruritus, colitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) elevations, and pneumonitis)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane library databases to May 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 4413 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis (PD-1/PD-L1 inhibitors vs. chemotherapy)

Reference	Author, year	Phase	Masking	Histology	Treatment arms	Number of patients available for analysis	Age in years (median)	Follow-up duration (months)	CTCAE version
1	Brahmer, 2015	III	Open-label	Squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	131 129	62 64	Minimum 11	4.0
2	Borghaei, 2015	III	Open-label	Non-squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	287 268	61 64	Minimum 13.2	4.0
3	Carbone, 2017	III	Open-label	NSCLC	Nivolumab Platinum-based chemotherapy	267 263	63 65	Median 13.5	4.0
4	Fehrenbacher, 2016	II	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	142 135	62 62	Median; 14.8 for Atezolizumab; 15.7 for Docetaxel	4.0
5	Rittmeyer, 2017	III	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	609 578	63 64	median 21	4.0
6*	Herbst, 2016 (1)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 2 mg/kg Docetaxel	339 309	63 62	Median 13.1	4.0
7*	Herbst, 2016 (2)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 10 mg/kg Docetaxel	343 309	63 62	Median 13.1	4.0
8	Reck, 2016	III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab Platinum-based chemotherapy	154 150	64.5 66	MEDIAN 11.2	4.0

*Different cohorts with different dose of PD-1/PD-L1 inhibitors in the same trial

PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1, NSCLC non-small cell lung cancer, CTCAE the Common Terminology Criteria for Adverse Events version

Qualität der Studien:

- Most of the included studies had a high risk of selection bias, performance bias, and detection bias due to their open-label design

Studienergebnisse:

Table 2 Incidence and RR of summary toxic events

Summary toxic events	Number of trials	Incidence (%; 95% CI)		Effect estimate		Heterogeneity	
		PD-1/PD-L1 inhibitor	Control	RR (95% CI)	P	P	I ² (%)
Any all-grade AEs	8	66.20 (64.21; 68.14)	86.08 (84.54; 87.52)	0.77 (0.74; 0.80)	<0.0001	0.5215	0.0
Any high-grade AEs	8	14.26 (12.85; 15.77)	43.53 (41.42; 45.66)	0.32 (0.25; 0.41)	<0.0001	0.0001	76.2
Treatment discontinuation	8	5.94 (5.01; 6.99)	13.92 (12.48; 15.46)	0.44 (0.33; 0.59)	<0.0001	0.067	47.0
Toxic deaths	8	0.48 (0.24; 0.86)	1.12 (0.71; 1.66)	0.45 (0.23; 0.90)	0.0229	0.9858	0.0

AEs adverse events, RR relative risk, CI confidence interval, PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1

- Incidence and relative risk of toxic symptoms
 - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors had a significantly lower risk for five evaluated all-grade toxic symptoms when compared with chemotherapy: fatigue (18.75 vs. 30.83%; RR 0.61; 95% CI: 0.55–0.68; P < 0.0001), nausea (12.54 vs. 25.69%; RR 0.45; 95% CI: 0.31–0.65; P < 0.0001), constipation (6.34 vs. 8.08%; RR 0.49; 95% CI: 0.26–0.94; P = 0.031), diarrhea (10.61 vs. 19.85%; RR 0.51; 95% CI: 0.37–0.72; P < 0.0001), and peripheral sensory neuropathy (1.32 vs. 6.31%; RR 0.13; 95% CI: 0.05–0.34; P < 0.0001). The risk of four high-grade toxic symptoms was significantly lower from PD-1/PD-L1

inhibitors therapy than chemotherapy: fatigue (1.58 vs. 4.06%; RR 0.39; 95% CI: 0.27–0.57; P < 0.0001), anorexia (0.35 vs. 1.26%; RR 0.30; 95% CI: 0.14–0.64; P = 0.0018), diarrhea (0.75 vs. 1.77%; RR 0.44; 95% CI: 0.25–0.76; P = 0.0034), and peripheral sensory neuropathy (0.00 vs. 0.61%; RR 0.10; 95% CI: 0.02–0.53; P = 0.0068).

- Incidence and relative risk of hematologic toxicities
 - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors were at a significantly lower risk of all-grade neutropenia (0.70 vs. 18.68%; RR 0.03; 95% CI: 0.01–0.08; P < 0.0001), thrombocytopenia (0.09 vs. 2.57%; RR 0.04; 95% CI: 0.01–0.16; P < 0.0001), and anemia (5.59 vs. 23.26%; RR 0.19; 95% CI: 0.10–0.34; P < 0.0001) when compared with chemotherapy. A significantly lower risk of high-grade neutropenia (0.13 vs. 14.53%; RR 0.02; 95% CI: 0.01–0.04; P < 0.0001), thrombocytopenia (0.04 vs. 1.40%; RR 0.05; 95% CI: 0.01–0.25; P = 0.0003), and anemia (1.01 vs. 6.03%; RR 0.17; 95% CI: 0.07–0.42; P = 0.0001) was also observed in PD-1/PD-L1 inhibitors
- Incidence and relative risk of immune-related AEs
 - The most frequently reported all-grade irAEs from PD-1/ PD-L1 inhibitors therapy included rash (5.77%), hypothyroidism (4.89%), and pneumonitis (3.21%), while the most frequently observed high-grade irAE was pneumonitis (1.45%), ALT/AST elevations (0.57%) and colitis (0.40%). Compared to chemotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitors therapy was associated to a significantly increased risk of seven all-grade irAEs: rash (5.77 vs. 2.76%; RR 2.07; 95% CI: 1.54–2.80; P < 0.0001), pruritus (2.16 vs. 0.51%; RR 4.15; 95% CI: 2.20–7.81; P < 0.0001), colitis (0.70 vs. 0.00%; RR 5.44; 95% CI: 1.42–20.80; P = 0.013), hypothyroidism (4.89 vs. 0.23%; RR 17.59; 95% CI: 7.74–39.98; P < 0.0001), hyperthyroidism (2.11 vs. 0.37%; RR 5.27; 95% CI: 2.56–10.86; P < 0.0001), ALT/AST elevations (1.85 vs. 0.89%; RR 2.15; 95% CI: 1.31–3.51; P = 0.002), and pneumonitis (3.21 vs. 0.65%; RR 3.83; 95% CI: 2.20–6.68; P < 0.0001). There was also a small, but significantly increased risk of high-grade pneumonitis from PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy (1.45 vs. 0.19%; RR 3.78; 95% CI: 1.43–10.03; P = 0.007)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis has demonstrated that PD-1/PD-L1 inhibitors are generally safer and better tolerated than chemotherapy for patients with NSCLC with regard to summary toxic events, detailed toxic symptoms and hematologic toxicities. However, PD-1/PD-L1 inhibitors can generate a unique spectrum of irAEs, and several of them can be severe and even life-threatening. Clinicians should be aware of the risk of these AEs, as they may have a potentially negative impact on the patients' quality of life and survival outcome.

Kommentare zum Review

- Einige Endpunkte sind Laborparameter

Zhou Y et al., 2018 [89].

Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Shen K et al., 2018 [72].** Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis

Fragestellung

We performed a meta-analysis of randomized trials that compared PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy with chemotherapy in first line of treatment for advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- patients with advanced NSCLC.

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab)

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), duration of response, and treatment-related adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials to June 10, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs with 3144 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of Patients Comparing IO-Chemotherapy with Chemotherapy in Included Trials

Source	PD-(L)1 Drug ^b	Histology	No. of patients ^a		Median age (years) ^a	Male (%) ^a	Performance status ^a		PD-L1 subgroups ^a		
			ITT	As treated			ECOG 0 (%)	ECOG 1 (%)	<1% (%)	1–49% (%)	≥50% (%)
KEYNOTE-189 2018 [6]	Pembrolizumab	nonsquamous	410 vs 206	405 vs 202	65 vs 64	62 vs 53	45 vs 39	54 vs 61	31 vs 31	31 vs 28	32 vs 34
IMpower150 2018 [15]	Atezolizumab	nonsquamous	400 vs 400	393 vs 394	63 vs 63	60 vs 60	39 vs 43	60 vs 57	47 vs 50	33 vs 31	20 vs 19
KEYNOTE-021 2016 [5], 2018 [20]	Pembrolizumab	nonsquamous	60 vs 63	59 vs 62	63 vs 63	37 vs 41	40 vs 46	58 vs 54	35 vs 37	32 vs 37	33 vs 27
KEYNOTE-407 2018	Pembrolizumab	squamous	278 vs 281	278 vs 280	65 vs 65	79 vs 84	26 vs 32	74 vs 68	34 vs 35	37 vs 37	26 vs 26
IMpower131 2018 [17]	Atezolizumab	squamous	343 vs 340	334 vs 334	65 vs 65	81 vs 82	34 vs 32	66 vs 68	47 vs 50	38 vs 36	15 vs 14
CheckMate 227 2018 [18]	Nivolumab	squamous and nonsquamous	177 vs 186	172 vs 185	64 vs 64	73 vs 67	33 vs 31	66 vs 68	100 vs 100	0 vs 0	0 vs 0

^aData presented as "IO-chemotherapy group vs chemotherapy group"

^bPembrolizumab (200 mg, Q3W), Atezolizumab (1200 mg, Q3W), Nivolumab (360 mg, Q3W)

Abbreviation: IO immuno-oncology, ITT intention-to-treat

Qualität der Studien:

- All the trials were well designed and reported. The main source of bias was that data in three trials (CheckMate 227, KEYNOTE-407, and IMpower131) could only be retrieved from conference presentations. For one trial OS was not reported yet (selective reporting).

Studienergebnisse:

- PFS, OS, ORR

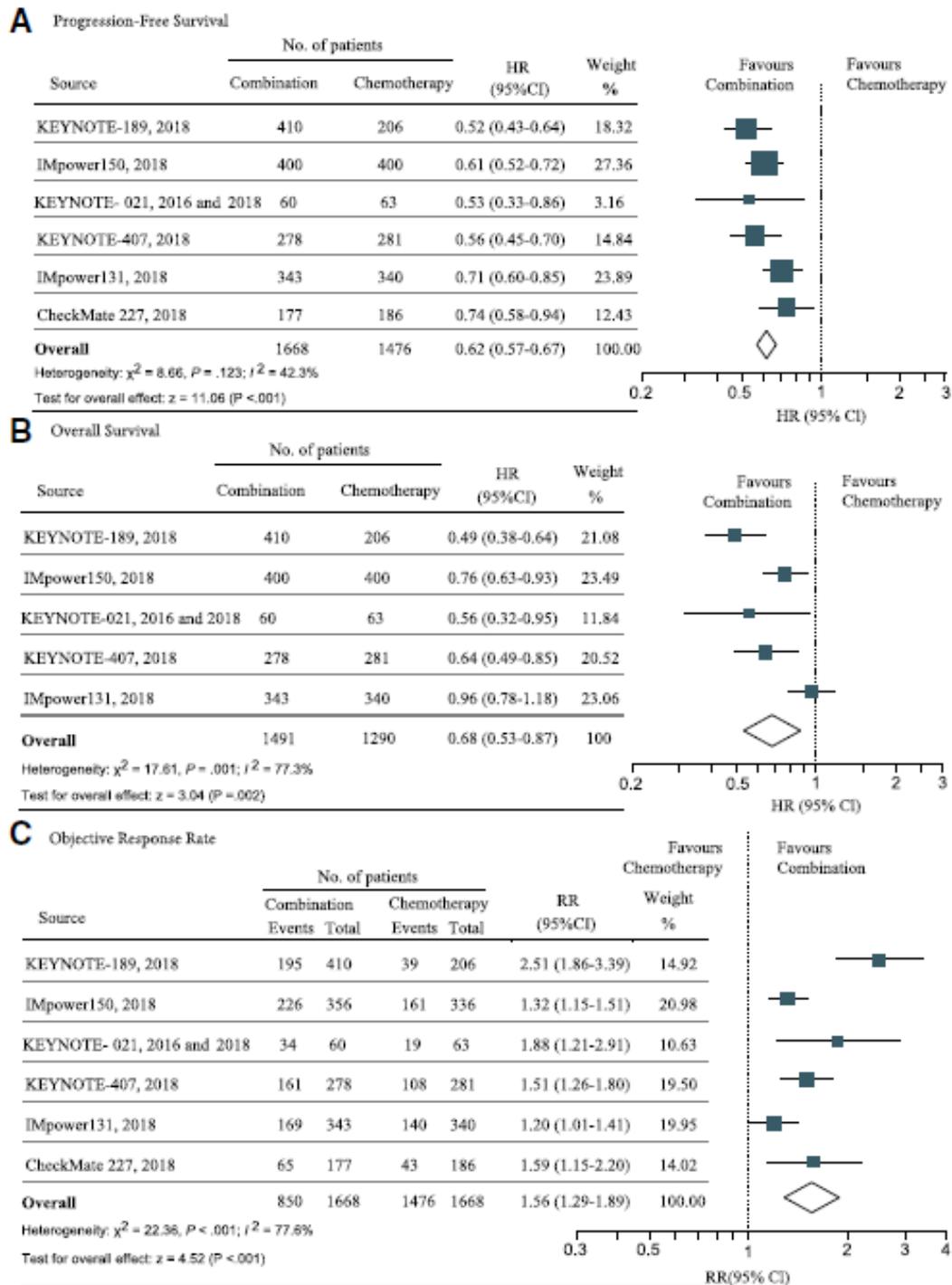


Fig. 1 Forest plot of hazard ratios and risk ratios comparing (a) progression-free survival, (b) overall survival, and (c) objective response rate in patients who received IO-Chemotherapy vs Chemotherapy alone. Squares represent study-specific effect size (HR or RR). The area of square is inversely proportional to the standard error of the study (and therefore indirectly to the sample size) and larger area indicates greater weight in the calculation of the pooled effect size. The horizontal line crossing the square represents the 95% CI. The diamonds represent the estimated overall effect, based on the meta-analysis. HR, hazard ratio; RR, relative risk; CI, confidence interval

- Subgroup Analysis
 - PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy led to statistically longer PFS across all tested subgroups of PD-L1 expression level, including those with a PD-L1 TPS of less than 1% (HR, 0.76; 95% CI, 0.67–0.86; $P < .001$; heterogeneity, $P = .952$), a score of 1 to 49%

(HR, 0.60; 95% CI, 0.51–0.71; $P < .001$; heterogeneity, $P = .635$), and a score of at least 50% (HR, 0.38; 95% CI, 0.31–0.47; $P < .001$; heterogeneity, $P = .928$). The magnitude of PFS benefit was significantly different among subgroups of PD-L1 TPS ($P < .001$).

- For patients in whom the PD-L1 TPS was less than 1%, the pooled HR for OS was 0.76 (95% CI, 0.64–0.91; $P = .002$; heterogeneity, $P = .378$), compared with the HR of 0.78 (95% CI, 0.51–1.19; $P = .244$; heterogeneity, $P = .050$) in those with a score of 1 to 49% and 0.57 (95% CI, 0.44–0.73, $P < .001$; heterogeneity, $P = .487$) in those with a score of 50% or greater. The difference of OS benefit across PD-L1 subgroups obtained a near-significant trend ($P = .057$).
- The response rate was the highest in patients with a PD-L1 TPS of at least 50% (RR, 1.95; 95% CI 1.34–2.82; $P < .001$; heterogeneity, $P = .093$). In the subgroup with a score between 1 and 49%, the pooled RR was 1.39 (95% CI 0.98–1.96; $P = .062$; heterogeneity, $P = .079$). In the subgroup with a score of less than 1%, the pooled RR was 1.54 (95% CI 1.16–2.05; $P = .003$; heterogeneity, $P = .064$). There was no significant interaction between treatment effect in terms of ORR and PD-L1 expression level ($P = .232$).

● Adverse Events

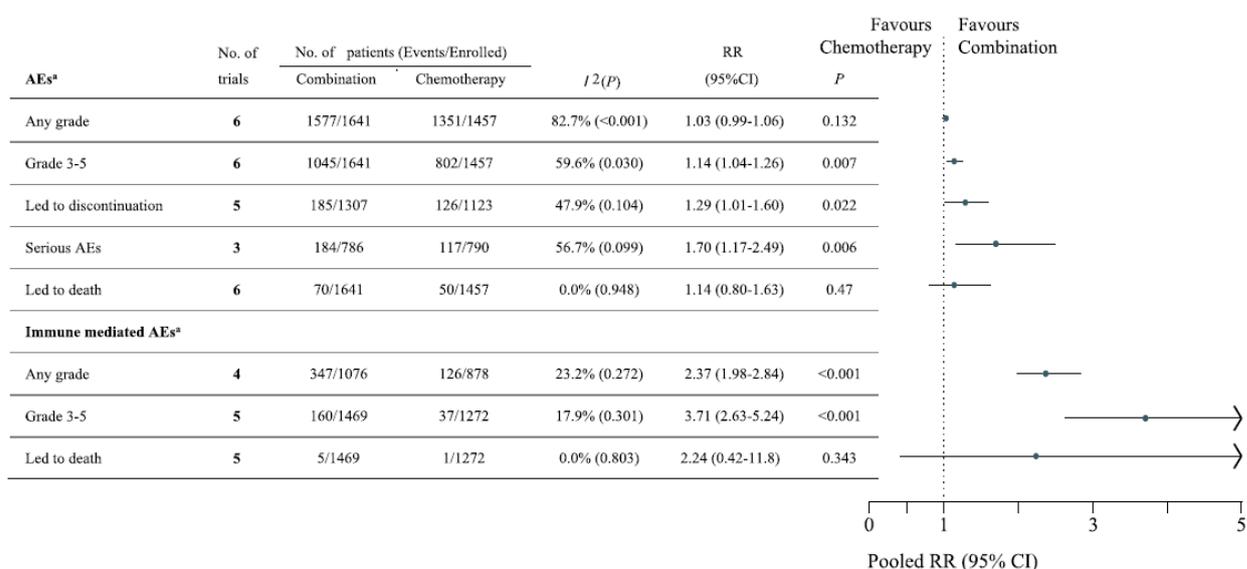


Fig. 4 Forest plot of risk ratios comparing treatment-related adverse events in patients who received IO-Chemotherapy vs Chemotherapy alone. The horizontal line crossing the dot represents the 95%CI of the pooled risk ratio in each subgroup-analysis. No. of trials refers to the number of trials included in each subgroup-analysis. $I^2(P)$ shows the heterogeneity in each subgroup meta-analysis. *Data provided in KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407 were all-cause adverse events, regardless of attribution to any treatment. CI, confidence interval; RR, risk ratio; AEs, adverse events; IO, Immuno-oncology

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy, compared with chemotherapy, significantly prolonged PFS and OS in first-line of treatment for advanced NSCLC, irrespective of PD-L1 expression level. Future studies are needed to explore reliable predictors of treatment efficacy and to determine which chemotherapeutic modality will improve patient’s survival in combination with PD-1/PD-L1 inhibitor. Finally, the trade-off between benefits and risk of side effects as well as treatment costs should be considered in clinical practice.

Kommentare zum Review

- Keine Ergebnisdarstellung für die einzelnen Arzneimittel.

Khan M et al., 2018 [35].

Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer A meta-analysis of randomized controlled trials.

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Peng TR und Wu TW, 2019 [67].** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

to gather and analyze the available evidence (Evidence level I; Randomized Controlled Trials) comparing efficacy and safety of anti-programmed cell death-1 (PD1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) therapies and chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

MethodikPopulation:

- Advanced non-small cell lung cancer.

Intervention/Komparator:

- comparing the anti-PD1/PD-L1 therapies with chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- until December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (n=3867)

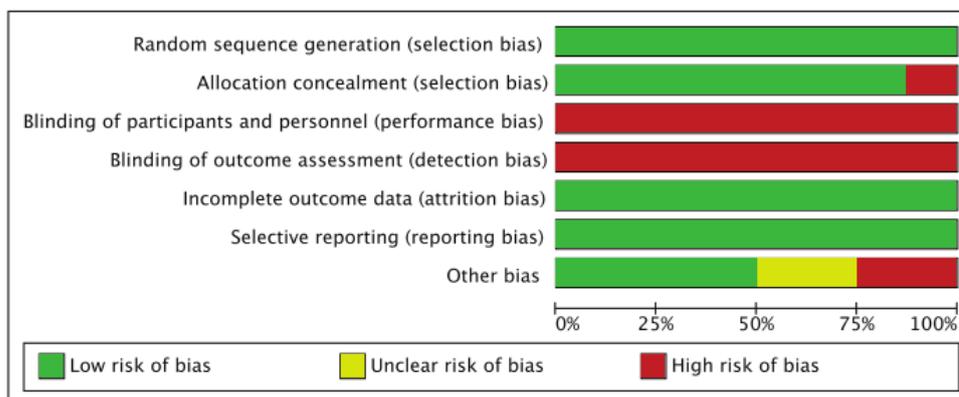
Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph. +: low risk of bias; -: high risk of bias; ?: unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Anti-PD1/PD-L1 therapies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) resulted in better OS (HR 0.72 [95% confidence interval [CI] 0.63, 0.82; P<.00001]), PFS (HR 0.84 [95% CI 0.72, 0.97; P<.02]), and ORR (odds ratio [OR] 1.52 [95% CI 1.08, 2.14; P<.02]) in comparison to chemotherapy in advanced NSCLC.
- Improved safety was observed with anti-PD1/PD-L1 therapies (OR 0.31 [95%CI 0.26, 0.38; P<.00001]).
- Subgroup analysis: While ECOG PS 1, squamous cell type, current/former smoker, EGFR wild type, KRAS mutant, and absent CNS metastases subgroups were associated with better overall survival. Male sex, ECOG PS 1, never smoker, KRAS wild type and absent CNS metastases subgroups were associated with better PFS. Histology types showed no association to PFS while EGFR mutant as well as wild type was associated with significant PFS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Anti-PD1/PD-L1 therapies represent better choice over chemotherapy in advance NSCLC. Immune response associated with PD1 pathway inhibition in NSCLC is more complex and could not be fully explained only by PD-L1 tumor expression and hence further investigations are warranted to identify more biomarkers. Proper selection of patients is recommended in order to derive full advantage of these agents. Further studies are needed to prove efficacy of these agents in first line treatment.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Chen S, Hu B und Li H, 2018 [5].

A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer

Fragestellung

The purpose of this meta-analysis was to systematically evaluate the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- Nivolumab plus chemotherapy

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, and SAE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases were searched up to June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs with 1,395 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 The primary characteristics of the eligible studies in more detail

Study	Year	Trial name	Trial phase	Stage	Histology	PD-L1 tumor expression level	Study arm (N)	Comparative arm (N)
Brahmer et al ⁵	2015	CheckMate 017	3	IIIb/IV	Squamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=135)	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks (n=137)
Borghaei et al ⁴	2015	CheckMate 057	3	IIIb/IV	Nonsquamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=292)	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks (n=290)
Carbone et al ⁶	2017	CheckMate 026	3	IV or recurrent	Squamous and nonsquamous	≥1% and ≥5%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=271)	Investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy (n=270)

Qualität der Studien:

- All included studies were based on moderate- to high-quality evidence.

Studienergebnisse:

- PFS: nivolumab did not lead to PFS benefit (odds ratio [OR]: 0.88, 95% CI: 0.64–1.20, P=0.41) compared with chemotherapy
- OS: The pooled data showed that nivolumab plus chemotherapy did not improve OS (OR: 0.77, 95% CI: 0.57–1.03, P=0.08) over chemotherapy (random effects model because of high heterogeneity)
- ORR: Pooling ORR data did not improve efficacy for nivolumab (OR: 1.40, 95% CI: 0.66–2.96, P=0.39).
- SAE: Results showed much worse (grade 3–5 adverse events) SAEs in the nivolumab group than in the chemotherapy group (OR: 0.13, 95% CI: 0.09–0.17, P<0.00001)
- Subgroup Analysis:
 - patients with tumor PD-L1 expression levels ≥5% demonstrated that nivolumab therapy did not prolong PFS (OR: 0.84, 95% CI: 0.70–1.00, P=0.05) or OS (OR: 0.63, 95% CI: 0.34–1.15, P=0.13)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, nivolumab monotherapy for patients with advanced NSCLC was generally well tolerated, with promising antitumor activity and a manageable safety profile. More RCTs with larger sample sizes are needed to detect relevant biomarkers that have sufficient sensitivity and specificity to predict patient populations that would most benefit from nivolumab, in particular those patients with pretreated and advanced NSCLC.

Kommentare zum Review

- Die Interpretation der SAEs grad 3-4 zum Nachteil von Nivolumab ist nicht nachvollziehbar, da der OR Schätzer auf geringere SAEs in den Nivolumab Behandlungsgruppen hinweist.

Roviello G et al., 2018 [69].

Are EGFR tyrosine kinase inhibitors effective in elderly patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer?

Fragestellung

Therefore, the aim of this study is to perform a systematic review of the available clinical data from randomized trials (RCTs) in order to evaluate the efficacy of anti-EGFR therapies in elderly patients with advanced EGFR-mutated NSCLC.

Methodik

Population:

- Patients ≥ 65 years old (**EGFR-mutated NSCLC**)

Intervention:

- anti-EGFRbased therapy

Komparator:

- chemotherapy, placebo, or other anti-EGFR therapy

Endpunkte:

- PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- bis April 2016 (Systematisch in PubMed, the Cochrane Library, and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad 5-item scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 (1368 Patienten, 814 were <65 years of age and 597 cases were ≥ 65) \rightarrow 4 Phase III-Studien, 1 Phase IIb-Studie)

Charakteristika der Population:

Study	Phase	Primary endpoint	Number of patients experimental arm	Number of patients control arm	Line	Experimental drug	Control arm	Jaded Score
OPTIMAL 2011	III	PFS	82	72	1st	Erlotinib	Gencitabine + carboplatin	5
EURTAC 2012	III	PFS	86	87	1st	Erlotinib	Standard chemotherapy	5
Lux-Lung 6 2014	III	PFS	242	122	1st	Afatinib	Gencitabine + cisplatin	5
Lux-Lung 7 2015	IIb	PFS/TTF/OS	160	159	1st	Afatinib	Gefitinib	4
WJTONG 5108L	III	PFS	185	186	2nd	Erlotinib	Gefitinib	5

- Three studies compared a single EGFR TKI to chemotherapy [7, 9, 12], whilst two studies directly compared two EGFR TKIs, afatinib and gefitinib in a head-to-head fashion [18, 19].

Qualität der Studien:

- The median Jadad score was 5, showing a good quality of the included studies

Studienergebnisse:

- The pooled analysis revealed an overall significant improvement in PFS (HR = 0.44, 95% CI 0.28–0.69; $p = 0.0004$) with the use of EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC.
- The subgroup analysis, according to the age status, revealed the major effect of EGFR TKIs on PFS has been detected in elderly patients with HR 0.39 ($p = 0.008$) compared to young patients HR = 0.48 ($p = 0.04$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that EGFR TKIs had a significant effect in slowing down disease progression in elderly patients with advanced EGFR-mutated NSCLC. Although this family of targeted therapies seems to be more effective in patients in their 70s and older, further analyses of this hypothesis in randomized clinical trials specifically designed to investigate this subset of the population are warranted.

Sheng Z et al., 2017 [75].

The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non–Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor A Meta-analysis of 25 RCTs.

Siehe auch: Li G et al., 2016 [42].

Fragestellung

To determine the efficacy of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) patients with wild-type (WT) EGFR tumors.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)

Intervention:

- first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib).

Komparator:

- standard chemotherapy or placebo

Endpunkt:

- progression-free survival (PFS), and (or) overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, the Cochrane controlled trials register and the Science Citation Index: up to September 2014 and written in English

Qualitätsbewertung der Studien:

- (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 RCTs enrolling more than 4467 patients
- 14 trials of EGFR-TKIs versus chemotherapy (5 for first-line treatment, 9 for second/third-line), 6 trials of EGFR-TKIs versus placebo (1 for first-line treatment, 2 for second/thirdline treatment, 3 for maintenance treatment)

Charakteristika der Population:

Study Name (y)	No. Wild EGFR	Therapy Regimen	EGFR Assessment Method
EGFR-TKIs vs. chemotherapy			
First-line therapy			
First-SIGNAL (2012) ¹⁴	54	Gefitinib vs. CisG	Direct sequencing
IPASS (2009) ^{15,16}	176	Gefitinib vs. CP	ARMS
GTOWG† (2010) ¹⁷	75	Erlotinib vs. CV	Direct sequencing
TORCH (2012) ¹⁸	236	Erlotinib vs. CisG	Direct sequencing/Fragment analysis/MS
ML 20322 (2012) ¹⁹	36	Erlotinib vs. vinorelbine	Direct sequencing
Second/third-line therapy			
V-15-32 (2008) ²⁰	26	Gefitinib vs. D	Direct sequencing
INTEREST (2008) ^{21,22}	253	Gefitinib vs. D	Direct sequencing
KCSG-LU08-01 (2012) ²³	38	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing
CTONG-0806 (2013) ²⁴	157	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing
TAILOR (2013) ²⁵	219	Erlotinib vs. D	Direct sequencing + fragment analysis
DELTA (2014) ²⁶	199	Erlotinib vs. D	PCR-based method
TITAN (2012) ²⁷	149	Erlotinib vs. pemetrexed or D	Direct sequencing
NCT01565538 (2014) ²⁸	123	Erlotinib vs. pemetrexed	ARMS
CT/06.05 (2013) ²⁹	112	Erlotinib vs. pemetrexed	Direct sequencing
EGFR-TKIs vs. placebo			
First-line therapy			
TOPICAL (2010) ^{30,31}	362	Erlotinib vs. placebo	SequenomOncoCarta Panel
Second/third			
ISEL (2005) ³²	189	Gefitinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS
BR21 (2005) ^{33,34}	170	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS
Maintenance therapy			
IFCT-GFPC 0502* (2012) ³⁵	106	Erlotinib vs. Placebo	NA
INFORM (2011) ³⁶	49	Gefitinib vs. Placebo	NA
SATURN (2010) ³⁷	388	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing
EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy alone			
First-line therapy			
INTACT 1 (2004) ^{38,39}	280	Gefitinib + CisG vs. CisG	Direct sequencing
INTACT 2 (2004) ^{40,39}		Gefitinib + CP vs. CP	
TALENT (2007) ^{41,42}	NA	Erlotinib + CisG vs. CisG	NA
TRIBUTE (2005) ⁴³	198	Erlotinib + CP vs. CP	Direct sequencing
Maintenance therapy			
ATLAS (2013) ⁴⁴	295	Erlotinib + B vs. B	NA

*EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only.
†Trials reported in abstract format.
ARMS indicates amplification refractory mutation system; B, bevacizumab; CG, carboplatin-gemcitabine; CisD, cisplatin-docetaxel; CisG, cisplatin-gemcitabine; CisPem, cisplatin-pemetrexed; CP, carboplatin-paclitaxel; CV, carboplatinvinorelbine; D, docetaxel; EGFR +, presence of epidermal growth factor receptor mutation; EGFR -, absence of epidermal growth factor receptor mutation; G, gemcitabine; MS, mass spectrometry; NA, not available; PCR, polymerase chain reaction; PEM, pemetrexed; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Qualität der Studien:

- All included trials were open-labeled. Random sequence generation and allocation concealment were performed adequately in most of the trials. None was blinded. Only 1 trial that was exclusively designed for WT EGFR patients reported intention-to-treat analyses, and description of dropouts.²⁵

Effect of EGFR-TKIs vs Chemotherapy on PFS:

- significantly shorter PFS with EGFR-TKIs than with chemotherapy in the patients with WT (wild type) EGFR (HR, 1.37; 95% confidence interval [CI]: 1.10, 1.72; P = 0.006) → statistically significant heterogeneity was noted in this analysis (I² = 77%, P < 0.001). The funnel plot asymmetry can also be explained by the 3 outlying small trials of <50 patients with WT EGFR (ML 20322, V-15-32, KCSG-LU08-01) that caused heterogeneity, rather than by a publication bias.
- To strengthen the results of the present meta-analysis and decrease the heterogeneity, the inclusion criteria were strictly set in the subgroup analysis. Three small trials including <50 patients with WT EGFR were excluded, so the effect of EGFR-TKIs versus chemotherapy could be clearly evaluated further. Both these trials of first-line treatment (HR, 2.15; 95% CI: 1.68, 2.76; P < 0.001) and those of second-line/third-line treatment (HR, 1.35; 95% CI: 1.13, 1.61) showed significant improvement in PFS with chemotherapy over TKIs, but the subgroup difference reached the level of statistical significance in meta-regression analysis (P = 0.018) → However, the heterogeneity was relative low within each subgroup (I² = 40% or 43%, P = 0.17 or 0.12, respectively).
- In the other 2 predefined subgroup analyses by kinds of TKI agents and EGFR mutation analysis methods, the treatment effects were similar between the subgroups.

Effect of Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy vs Chemotherapy Alone on PFS:

- The pooled results of the 4 trials showed that the patients treated with a combination of EGFR-TKIs and chemotherapy had a more pronounced PFS benefit than those treated with chemotherapy alone (HR, 0.83; 95% CI: 0.71, 0.96; P = 0.01). And, this benefit was consistent across those trials (heterogeneity: I² = 0%, P = 0.72). Three of the 4 trials were conducted using EGFR-TKIs in combination with standard platinum doublet chemotherapy for previously untreated patients with WT EGFR. When pooling them, the therapeutic advantage for the concurrent addition of EGFR-TKIs to standard first-line platinum doublet chemotherapy was still statistically significant (HR, 0.82; 95% CI: 0.68, 0.98; P = 0.03).

Indirection Comparison of EGFR-TKIs Combined With Chemotherapy vs EGFR-TKIs Alone:

- Compared with standard platinum doublet chemotherapy as first-line treatment, EGFR-TKIs alone were inferior in terms of PFS (HR, 2.15; 95% CI: 1.68, 2.76; P < 0.001) in WT EGFR patients. For patients with WT EGFR tumors, indirection comparison of EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs alone showed a PFS benefit (HR, 0.38; 95% CI: 0.32, 0.46; P < 0.001) when using standard platinum-based doublet chemotherapy as the common comparator in the first-line setting.

Effect of EGFR-TKIs vs Control on OS

- No statistically significant difference was observed in terms of OS (HR, 0.99; 95% CI: 0.91, 1.08; P = 0.87). The summary HRs were 1.08 (95% CI: 0.97, 1.21; P = 0.87) for EGFR-TKIs versus chemotherapy, 0.93 (95% CI: 0.77, 1.12; P = 0.45) for EGFR-TKIs versus placebo,

0.91 (95% CI: 0.77, 1.07; P = 0.26) for EGFR-TKIs added to chemotherapy versus chemotherapy alone, respectively.

TABLE 2. Subgroup Analyses for EGFR-TKIs Versus Chemotherapy

	No. Trials	No. Patients With Wild EGFR	Progression-free Survival		Heterogeneity Within Subgroups	
			HR (95% CI)	P	I ² (%)	P
Trials of more than 50 patients with WT EGFR (N=10)						
Line of treatment						
First-line	4	541	2.15 (1.68, 2.76)	<0.001	40	0.17
Second/third-line	6	1100	1.35 (1.13, 1.61)	<0.001	43	0.12
Subgroup heterogeneity (P=0.018)						
Kinds of agents						
Erlotinib	6	1001	1.47 (1.17, 1.86)	0.001	65	0.01
Gefitinib	4	640	1.79 (1.19, 2.68)	0.005	80	0.002
Subgroup heterogeneity (P=0.396)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	5	688	1.51 (1.21, 1.89)	<0.001	41	0.15
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity (P=0.772)						
All included trials (N=13)						
Line of treatment						
First-line	5	577	1.65 (1.06, 2.58)	0.03	82	<0.001
Second/third-line	8	1164	1.25 (1.02, 1.53)	0.03	55	0.03
Subgroup heterogeneity (P=0.236)						
Kinds of agents						
Erlotinib	7	1037	1.33 (1.01, 1.76)	0.04	75	<0.001
Gefitinib	6	704	1.40 (0.92, 2.14)	0.12	81	<0.001
Subgroup heterogeneity (P=0.801)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	8	788	1.19 (0.88, 1.62)	0.26	70	0.002
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity (P=0.249)						

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WT, wild-type.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found that in patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, EGFR-TKIs were inferior to standard chemotherapy both for first-line treatment and for second-line/third-line treatment.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Zhang M et al., 2016 [85].

Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in combination with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

we performed a meta-analysis of randomized controlled trials to comprehensively examine the efficacy and safety of EGFR-TKIs in combination with chemotherapy for the treatment of advanced NSCLC and to find the most effective combinatorial strategy

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- combination of EGFR-TKI and chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy or EGFR-TKI alone

Endpunkte:

- OS, PFS and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis September 2015 (Systematische Recherche in PubMed, EMBASE, and Cochrane databases)

Qualitätsbewertung der Studien:

- JADAD score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=15 Studien (5861 advanced NSCLC)

Charakteristika der Population:

Study	Year	Phase	Line of treatment	Drug delivery	Dominant ethnicity	Treatment comparison	Number of patients	Median age (years)	Female	Never smoker	Activating EGFR-mutant	Jadad score
Aerts	2013	II	Second line	Intercalated	Caucasian	E+DOC or E+PEM	116	62.5	43	9	NA	3
						E	115	64	40	7	NA	
Auliac	2014	II	Second line	Intercalated	Caucasian	E+DOC	75	59.1	14	9	NA	3
						DOC	76	59.7	18	2	NA	
Boutsikou	2013	III	First line	Concurrent	Caucasian	E+DOC+CBP	52	62.5	12	8	NA	3
						DOC+CBP	61	65	4	8	NA	
Dittrich	2014	II	Second line	Concurrent	Caucasian	E+PEM	76	64	30	10	NA	3
						PEM	83	61	34	14	NA	
Gatzemeier	2007	III	First line	Concurrent	Caucasian	E+GEM+DDP	580	60	125	NA	NA	3
						E	579	59.1	142	NA	NA	
Giaccone	2004	III	First line	Concurrent	Caucasian	G+GEM+DDP	365	59	85	NA	NA	4
						G	363	61	101	NA	NA	
Herbst	2004	III	First line	Concurrent	Caucasian	G+TAX+CBP	345	61	146	NA	NA	3
						G	345	63	133	NA	NA	
Herbst	2005	III	First line	Concurrent	Caucasian	E+TAX+DDP	539	62.7	217	72	NA	4
						E	540	62.6	207	44	NA	
Hirsch	2011	II	First line	Intercalated	Caucasian	E+TAX+CBP	71		31	21	12	3
						E	72	NA	44	19	10	
Janne	2012	II	First line	Concurrent	Caucasian	E+TAX+CBP	100	60	58	79	33	3
						E	81	58	49	64	33	
Lee	2013	II	Second line	Intercalated	Asian	E+PEM	78	55.8	58	78	NA	3
						E or PEM	162	54.9	99	162	NA	
Mok	2009	II	First line	Intercalated	Asian	E+GEM+DDP or CBP	76	57.5	22	24	2	3
						GEM+DDP or CBP	78	57	24	28	5	
Soria	2015	III	Second line	Concurrent	Asian	G+PEM	133	60	87	88	127	5
						PEM	132	58	84	91	134	
Wu	2013	III	First line	Intercalated	Asian	E+GEM+DDP or CBP	226	59	94	112	49	5
						GEM+DDP or CBP	225	57.3	85	107	48	
Yu	2014	II	First line	Intercalated	Asian	G+PEM+DDP	58	55.3	25	29	14	3
						PEM+DDP	59	54.9	34	39	18	

Abbreviations: E: erlotinib; G: gefitinib; DOC: doctaxel; Pem: pemetrexed; TAX: paclitaxel; Gem: gemcitabine; CBP: carboplatin; DDP: cisplatin; NA: not available.

Qualität der Studien:

- Jaded Score 3-5

Studienergebnisse:

- **PFS (14 Studien)**

- EGFR-TKI combinations significantly reduced the risk of disease progression compared with EGFR-TKIs or chemotherapy alone (HR = 0.80; 95% CI = 0.71–0.9; $P < 0.001$)
- Subgroup analysis showed that the EGFR-TKI combination was associated with a lower risk of disease progression in never smokers (HR = 0.51; 95% CI = 0.40–0.65; $P < 0.001$). However, EGFR-TKIs did not show a treatment advantage in smoking patients. In addition, the combination group showed a significant improvement in PFS compared to the group receiving chemotherapy alone (HR = 0.76; 95% CI = 0.63–0.91; $P < 0.002$), but this difference was not statistically significant compared to EGFR-TKIs alone (HR = 0.94; 95% CI = 0.86–1.01; $P = 0.10$)

- **OS (13 Studien)**

- the EGFR-TKI combination treatment of advanced NSCLC patients did not significantly reduce mortality risk compared with EGFR-TKI or chemotherapy alone (HR = 0.96; 95% CI = 0.90–1.03; $P = 0.25$). No significant heterogeneity in the HR of individual trials ($I^2 = 34\%$; $P = 0.11$).
- Subgroup analysis demonstrated improvements in patients with EGFR mutations (HR = 0.55; 95% CI = 0.34–0.89; $P = 0.01$)
- patients with advanced NSCLC (mainly the never smokers, patients receiving second-line treatment or intercalated therapy and Asian-dominant groups) would benefit from EGFR-TKI combination therapy. The combination group showed no significant difference in OS compared to the group receiving chemotherapy alone (HR = 0.92; 95% CI = 0.81–1.05; $P = 0.23$) or EGFR-TKIs alone (HR = 0.98; 95% CI = 0.83–1.16.; $P = 0.83$)

- **Objective response rate (15 Studien)**

- The meta-analysis demonstrated that the ORR of the EGFR-TKI plus chemotherapy group was significantly higher than the EGFR-TKI- or chemotherapy-alone group (RR = 1.35, 95% CI = 1.14–1.59; $p < 0.001$)

- **Toxicity analysis results**

- compared with the EGFR-TKIs or chemotherapy alone group, the combination group showed a higher incidence of grade 3–4 leucopenia, neutropenia, febrile neutropenia, anaemia, rash, fatigue and diarrhoea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our study indicated that EGFR-TKIs combined with chemotherapy present a viable therapy for patients with advanced NSCLC. Importantly, the present study suggests that there is a larger magnitude of benefit for Asians, never smokers, and EGFR mutation patients and further suggests that intercalated therapy is the most effective combinatorial strategy.

Yan H et al., 2015 [83].

Systems assessment of intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs versus chemotherapy or EGFR TKIs alone in advanced NSCLC patients

Fragestellung

we sought to perform a systematic assessment to verify whether the intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs is superior to chemotherapy alone or EGFR TKIs alone in the treatment of NSCLC

Methodik

Population:

- patients had advanced NSCLC (III/IV)

Intervention:

- EGFR TKIs orally between cycles of chemotherapy

Komparator:

- EGFR TKIs or chemotherapy alone

Endpunkte:

- OS, PFS, and time to disease progression (TTP)

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Februar 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB- Cochrane Handbook

Ergebnisse

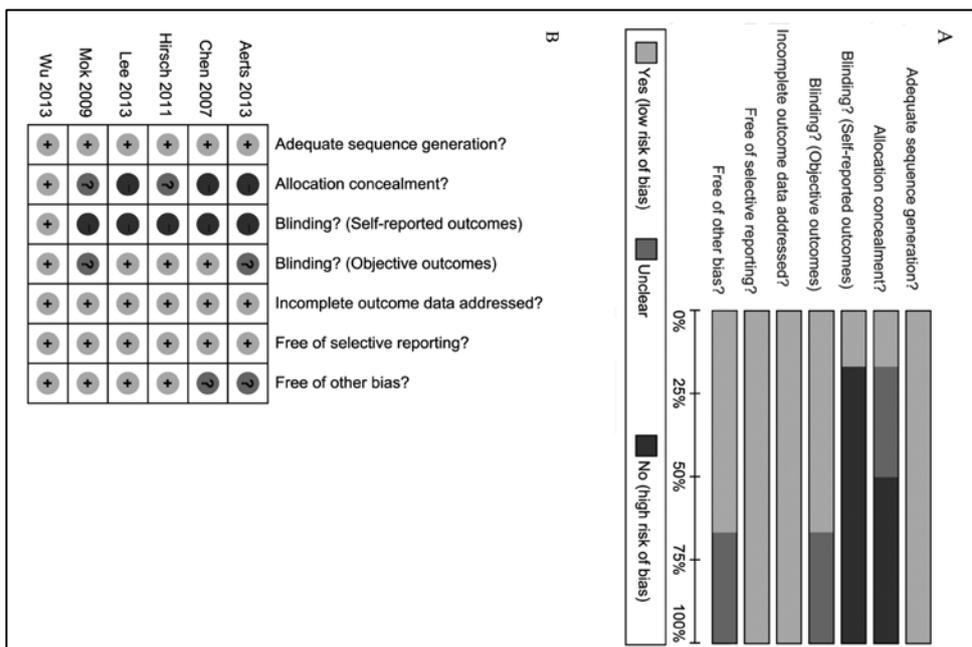
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 Studien (N=1660)
- compared the intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs to chemotherapy alone or EGFR TKIs alone

Charakteristika der Population:

Author	Year	Phase	Country	Treatments of experimental and control group	No. of patients	CR+PR (%)	OS (m)	PFS (m)	TTP (m)
Auliac <i>et al.</i> (GFPC 10.02) ¹⁹	2014	II	Global	docetaxel 75 mg/m ² d1, erlotinib 150 mg d2-16	73	12.30	6.5	2.2	—
				docetaxel 75 mg/m ² d1	74	6.60	8.3	2.5	—
Chen <i>et al.</i> ⁴	2007	II	China	Vinorelbine 15 mg/m ² D1; gefitinib 250 mg/d, D2-14	21	52.38	23.4	—	12.8
				Gefitinib 250 mg/d	27	55.56	13.3	—	7.1
Guo <i>et al.</i> ²⁰	2012	II	China	gemcitabine 1250 mg/m ² on days 1 and 8, cisplatin 25 mg/m ² , gefitinib 250 mg/d days 10-24	36	36.10	12.1	7.3	—
				gemcitabine 1250 mg/m ² on days 1 and 8, cisplatin 25 mg/m ²	35	14.30	10.8	5.8	—
Jia <i>et al.</i> ²²	2014	II	China	pemetrexed 500 mg/m ² day 1 or docetaxel 75 mg/m ² d1, gefitinib 250 mg/d days 2-20	33	9.10	10.4	4.2	—
				pemetrexed 500 mg/m ² day 1 or docetaxel 75 mg/m ² d1,	33	6.45	7.9	3.3	—
Lee <i>et al.</i> ¹⁶	2013	II	Global	Pemetrexed 500 mg/m ² D1; erlotinib 150 mg/d D2-14	78	44.74	20.5	7.4	—
				Pemetrexed, 500 mg/m ² D1	80	10.00	17.7	4.4	—
				erlotinib 150 mg daily	82	29.27	22.8	3.8	—
Mok <i>et al.</i> (FAST-ACT) ³	2009	II	Asian Pacific	Gemcitabine 1250 mg/m ² D1 & 8; cisplatin 75 mg/m ² D1 or carboplatin AUC 5 D1; erlotinib 150 mg/d, D15-28	76	35.55	17.29	6.86	—
				Gemcitabine 1250 mg/m ² D1 & 8; cisplatin 75 mg/m ² or carboplatin AUC 5 D1	78	24.36	17.66	5.46	—
Yu <i>et al.</i> ²¹	2014	II	China	pemetrexed 500 mg/m ² day 1, ciplatin 75 mg/m ² or carboplatin AUC = 5, gefitinib 250 mg/d days 3-16	58	50.00	25.4	7.9	—
				pemetrexed 500 mg/m ² day 1, ciplatin 75 mg/m ² or carboplatin AUC = 5	59	47.40	20	7	—
Wu <i>et al.</i> (EASTACT-2) ¹⁵	2013	III	Asia	Gemcitabine 1250 mg/m ² D1 & 8; carboplatin AUC 5 or cisplatin 75 mg/m ² D1; erlotinib 150 mg/d D15-28	226	42.92	18.3	7.6	—
				Gemcitabine 1250 mg/m ² D1 & 8; carboplatin AUC 5 or cisplatin 75 mg/m ² D1	225	18.22	15.2	6	—
Hirsch <i>et al.</i> ¹⁷	2011	II	Global	Paclitaxel 200 mg/m ² ; carboplatin AUC 6; erlotinib 150 mg, D2-15	67	22.38	11.43	4.57	—
				Erlotinib 150 mg/d	69	11.59	16.7	2.69	—
Aerts <i>et al.</i> (NVALT-10) ¹⁸	2013	II	Netherlands	Erlotinib 150 mg D2-16; docetaxel 75 mg/m ² D1 or pemetrexed 500 mg/m ² D1	116	12.93	7.8	6.1	—
				Erlotinib 150 mg/d	115	6.96	5.5	4.9	—

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- **intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs versus chemotherapy alone (7 Studien)**
 - Compared to the chemotherapy alone group, the pooled hazard ratios (HRs) for **OS and PFS** in the group of EGFR TKI administration between chemotherapy cycles showed significantly reduced risks of death and disease progression (OS: HR = 0.83, 95% confidence interval (CI): 0.70–0.98, P = 0.027; PFS: HR = 0.65, 95% CI: 0.51–0.84, P = 0.001)
 - Compared to chemotherapy alone, the statistical results showed that the **ORR** was significantly improved in the chemotherapy plus interval TKIs group (risk ratio (RR) = 1.90, 95% CI: 1.22–2.98, P = 0.005).
 - The **disease control rates (DCRs)** of the two different treatment patterns were reported by six RCTs, and there was heterogeneity between two studies (I² = 57.0%, P = 0.040). The pooled RR for DCR showed that regardless of the treatment pattern used for NSCLC treatment, no significant difference existed between the two groups (RR = 1.14, 95% CI: 0.97–1.34, P = 0.116).
 - For the first-line treatment of NSCLC, 3 RCTs reported the HRs of **OS and PFS**. The risk of disease progression was significantly lower in the group of EGFR TKI administration between chemotherapy cycles compared to the chemotherapy alone group (HR = 0.60, 95% CI: 0.45–0.79, P < 0.001), but OS was not different between the two groups (HR = 0.84, 95% CI: 0.70–1.01, P = 0.068)
 - Four RCTs presented data on **ORR**, which compared the intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs to chemotherapy alone for the first-line treatment of NSCLC, and no difference in ORR was found (RR = 1.63, 95% CI: 0.97–2.72, P = 0.063)
 - The data on **DCR** were available in three RCTs. The addition of EGFR TKIs to chemotherapy did not improve DCR for the first-line treatment of NSCLC (RR = 1.15, 95% CI: 0.91–1.45, P = 0.245)
- **The intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs versus EGFR TKIs monotherapy (4 Studien)**
 - Compared to the EGFR TKIs monotherapy group, there was no significant improvement in OS in the group of EGFR TKI administration between chemotherapy cycles (HR = 0.87, 95% CI: 0.70–1.08, P = 0.218), but PFS was significantly prolonged (HR = 0.75, 95% CI: 0.62–0.91, P = 0.004)
 - Because there was no heterogeneity among the four RCTs, the FEM was applied in the analysis of ORR and DCR: In the group of EGFR TKI administration between chemotherapy cycles, the ORR (RR = 1.49, 95% CI: 1.12–2.00, P = 0.007) and DCR (RR = 1.33, 95% CI: 1.15–1.54, P < 0.001) were significantly higher than in the EGFR TKIs alone group.
 - For the first-line treatment of NSCLC, 3 RCTs reported the HRs of OS, ORR and DCR. ORR and DCR were higher in patients who received the intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs than in patients who received EGFR TKI monotherapy (ORR: RR = 1.68, 95% CI: 1.19–2.36, P = 0.003; DCR: RR = 1.37, 95% CI: 1.16–1.61, P < 0.001), but no survival benefit of chemotherapy plus interval EGFR TKIs was found (HR = 0.92, 95% CI: 0.63–1.33, P = 0.656)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we found that the intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs significantly improved OS, PFS, and ORR compared to chemotherapy alone for the treatment of advanced NSCLC and significantly improved PFS and ORR compared to EGFR TKI monotherapy. However, there are some limitations to this systematic review. In regards to patient selection, this study was not based on individual cases but, rather, was a pooled analysis of previously published data. Moreover, not all of the included studies provided EGFR mutation status and histological type. To obtain more convincing data, rigorous phase III clinical trials should be performed to further explore the potential benefits of chemotherapy combined with EGFR TKIs in advanced NSCLC patients.

Yan H et al., 2015 [82].

The Efficacy of Synchronous Combination of Chemotherapy and EGFR TKIs for the First-Line Treatment of NSCLC: A Systematic Analysis.

Fragestellung

This systematic review was conducted to compare the efficacy and safety of the synchronous combination of these two treatments with EGFR TKIs or chemotherapy alone in advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- patients with pathologically diagnosed NSCLC

Intervention:

- combination of EGFR TKIs and chemotherapy by synchronous

Komparator:

- EGFR TKIs or chemotherapy alone

Endpunkte:

- OS or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE (1974 to January 2015), PubMed (1966 to January 2015), the CENTAL database, ESMO, the annual meetings of the ASCO and CNKI were searched.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook

Ergebnisse

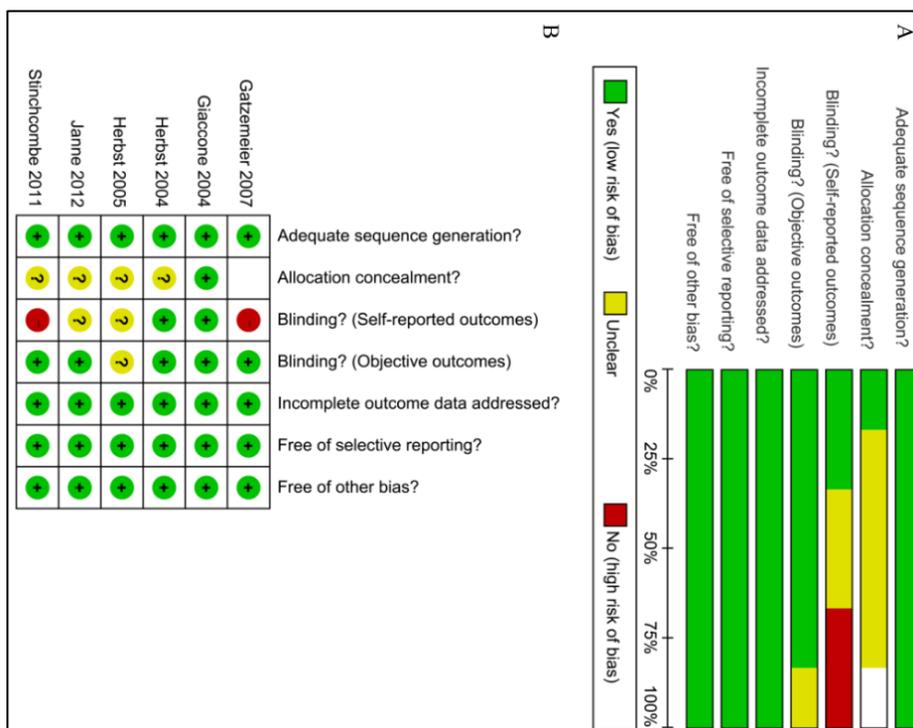
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 Studien

Charakteristika der Population:

Clinical Trials	year	phase	country	group	Primary endpoint	No. of patients	CR +PR (%)	OS (m)	PFS (m)	TTP (m)
TALENT: Gatzemeier et al.	2007	III	Europe, Canada, South America, and Australasia	erlotinib 150 mg/d daily, gemcitabine 1,250 mg/m ² D1 and D8, cisplatin 80 mg/m ² D1	OS	580	31.5	10.3	NE	5.7
				gemcitabine 1,250 mg/m ² D1 and 8 and cisplatin 80 mg/m ² D1		579	29.9	10	NE	5.5
NTACT 1: Giaccone et al.	2004	III	European, America, Asia, South Africa	cisplatin 80 mg/m ² D1, gemcitabine 1,250 mg/m ² D1 and D8, gefitinib 500 mg/d daily	OS	365	49.7	9.9	5.5	NE
				cisplatin 80 mg/m ² D1, gemcitabine 1,250 mg/m ² D1 and D8, gefitinib 250 mg/d daily		365	50.3	9.9	5.8	NE
				cisplatin 80 mg/m ² D1, gemcitabine 1,250 mg/m ² D1 and D8, placebo daily		363	44.8	109	6	NE
INTACT 2: Herbst et al.	2004	III	United States	paclitaxel 225 mg/m ² D1, carboplatin AUC 6 D1, gefitinib 500 mg/d daily	OS	347	30	8.7	NE	4.6
				paclitaxel 225 mg/m ² D1, carboplatin AUC 6 D1, gefitinib 250 mg/d daily		345	30.4	9.8	NE	5.3
				paclitaxel 225 mg/m ² D1, carboplatin AUC 6 D1		345	28.7	9.9	NE	5
TRIBUTE: Herbst et al.	2005	III	Global	paclitaxel 200mg/m ² D1, carboplatin AUC 6 D1, erlotinib 150mg/day daily	OS	526	21.5	11	NE	6.6
				paclitaxel 200mg/m ² D1, carboplatin AUC 6 D1		533	19.3	11	NE	4.3
Stinchcombe et al.	2011	II	United States	gemcitabine 1000 mg/m ² D1 and D8, erlotinib 100 mg/d daily	NE	51	21	5.6	4.1	NE
				gemcitabine 1000 mg/m ² D1		44	7	6.8	3.7	NE
				erlotinib 150 mg/d daily		51	0	5.8	2.8	NE
CALGB 30406: Jänne et al.	2012	II	Global	paclitaxel 200mg/m ² D1, carboplatin AUC 6 D1, erlotinib 150 mg/d daily	PFS	100	46	20	6.6	NE
				erlotinib 150 mg/d daily		81	35	25	5	NE

Qualität der Studien:



Synchronous combination of chemotherapy and TKIs vs. chemotherapy alone (5 Studien)

- **OS (5 Studien)**
 - No significant difference in OS between the synchronous combination group and chemotherapy group (HR 1.05, 95%CI: 0.98–1.12, P = 0.18)
- **PFS (1 Studie)**
 - no significant difference between the two groups (HR = 0.77, 95%CI: 0.51–1.17, P = 0.217)
- **TTP (4 Studien)**
 - pooled HR was 0.94 and 95% CI is 0.89 to 1.00 indicating a similar TTP in the two groups (P = 0.054)
- **ORR (5 Studien)**
 - no significant advantage of combination therapy over chemotherapy (RR = 1.07, 95%CI: 0.98–1.17, P = 0.112)
- Four studies reported OS and ORR of the platinum-containing chemotherapy combined with EGFR TKIs vs. chemotherapy alone → no significant difference in OS and ORR between the two groups (OS: HR = 1.05, 95%CI: 0.98–1.13, P = 1.60; ORR:RR = 1.06, 95%CI: 0.97–1.16, P = 0.173)

Synchronous combination of chemotherapy and TKIs vs. EGFR TKI alone (2 Studien)

- **OS (2 Studien)**
 - no significant difference in OS between the two groups (HR = 1.10, 95% CI: 0.83–1.46, P = 0.492)
- **PFS (2 Studien)**
 - TKIs synchronous, combined with chemotherapy had significantly lower risk of progression, compared with EGFR TKI alone (HR = 0.86, 95%CI: 0.67–1.10, P = 0.228)
- **ORR**
 - Due to incomplete data, the systematic review of the ORR comparing the synchronous combination of TKIs and chemotherapy vs. TKIs alone has not been completed

Grade 3–4 toxicity analysis

- Compared with chemotherapy alone in patients with advanced NSCLC, the patients who received synchronous combination of chemotherapy and EGFR TKIs presented a significant increase in the incidence of grade 3/4 anemia and rash (anemia: RR = 1.40, 95%CI = 1.10–1.79, P = 0.007; rash: RR = 7.43, 95%CI = 4.56–12.09, P<0.001). No difference between the two groups in the incidence of other grade 3/4 toxicity reactions including: leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, fatigue, nausea, vomiting and diarrhea
- Compared with EGFR TKIs and monotherapy, the patients who received synchronous combination therapy presented with a significant increase in the incidence of grade 3/4 anemia and fatigue (anemia: RR = 6.71, 95%CI = 1.25–35.93, P = 0.026; fatigue: RR = 9.60, 95%CI = 2.28–40.86 P = 0.002). For neutropenia, thrombocytopenia, rash and diarrhea, the incidence of the two groups were similar

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we found that the synchronous combination of chemotherapy and TKIs did not obtain satisfactory results. To obtain more convincing data, rigorous phase III clinical trials are needed to further explore the potential benefits of the efficacy of chemotherapy combined with TKIs in advanced NSCLC patients.

Kuan FC et al., 2015 [37].

Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

meta-analysis of current RCTs was performed by separating patients who received three different TKIs (gefitinib, erlotinib, and afatinib) into exon 19 deletions and L858R EGFR mutations.

Methodik

Population:

- local advanced or metastatic (IIIB or IV) stage NSCLC with first-line monotherapy of EGFR-TKIs.
- NSCLC patients with specific EGFR mutation (exon 19 deletions or L858R).

Intervention:

- EGFR-TKIs

Komparator:

- conventional chemotherapy

Endpunkte:

- PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2015 (MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 Studien

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included trials for meta-analysis for PFS						
Lead author (year)	Trial name (phase)	TKI	Chemotherapy	EGFR mutation	Sample size (TKI/ chemotherapy)	HR for PFS (TKI vs chemotherapy) mean (95% CI)
Mok et al (2009)	IPASS (III)	Gefitinib 250 mg per day	Carboplatin (AUC = 5 or 6) Paclitaxel (200 mg m ⁻²) every 3 weeks for ≤ 6 cycles ^a	Del 19 L858R	Not available Not available	0.38 (0.26–0.56) 0.55 (0.35–0.87)
Maemondo et al (2010)	NEJ002 (III)	Gefitinib 250 mg per day	Carboplatin (AUC = 6) Paclitaxel (200 mg m ⁻²) every 3 weeks for ≥ 3 cycles	Del 19 L858R	58/59 49/48	0.35 (0.23–0.52) 0.32 (0.20–0.50)
Mitsudomi et al (2010, 2012)	WJTOG3405 (III)	Gefitinib 250 mg per day	Cisplatin (80 mg m ⁻²) Docetaxel (60 mg m ⁻²) every 3 weeks for 3 to 6 cycles	Del 19 L858R	50/37 36/49	0.45 (0.27–0.77) 0.51 (0.29–0.90)
Zhou et al (2011, 2012)	OPTIMAL (III)	Erlotinib 150 mg per day	Carboplatin (AUC = 5) on day 1 Gemcitabine (1000 mg m ⁻²) on day 1 and 8, every 3 weeks for 4 cycles	Del 19 L858R	43/39 39/33	0.13 (0.07–0.25) 0.26 (0.14–0.49)
Rosell et al (2012)	EURTAC (III)	Erlotinib 150 mg per day	Cisplatin (75 mg m ⁻²) on day 1 Docetaxel (75 mg m ⁻²) on day 1 or gemcitabine (1250 mg m ⁻²) on day 1 and 8, every 3 weeks for 4 cycles ^b	Del 19 L858R	57/58 29/29	0.30 (0.18–0.50) 0.55 (0.29–1.02)
Wu et al (2013)	EUSURE (III)	Erlotinib 150 mg per day	Cisplatin (75 mg m ⁻²) on day 1 Gemcitabine (1250 mg m ⁻²) on day 1 and 8, every 3 weeks for 4 cycles	Del 19 L858R	Not available Not available	0.20 (0.12–0.33) 0.54 (0.32–0.90)
Sequist et al (2013)	LUX-Lung 3 (III)	Afatinib 40 mg per day	Cisplatin (75 mg m ⁻²) Pemetrexed (500 mg m ⁻²) every 3 weeks for ≤ 6 cycles	Del 19 L858R	112/57 91/47	0.28 (0.18–0.44) 0.73 (0.46–1.17)
Wu et al (2014)	LUX-Lung 6 (III)	Afatinib 40 mg per day	Cisplatin (75 mg m ⁻²) on day 1 Docetaxel (75 mg m ⁻²) on day 1 or gemcitabine (1000 mg m ⁻²) on day 1 and 8, every 3 weeks for ≤ 6 cycles	Del 19 L858R	124/62 92/46	0.20 (0.13–0.33) 0.32 (0.19–0.52)

Abbreviations: AUC = area under curve; CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
^aAUC is the dose equivalent to an area under the concentration-time curve.
^bPatients who were ineligible for cisplatin treatment received intravenous carboplatin chemotherapy instead (3-week cycles of AUC 6 on day 1 with 75 mg m⁻² docetaxel on day 1, or AUC 5 on day 1 with 1000 mg m⁻² gemcitabine on days 1 and 8).

Qualität der Studien:

- All the included trials had a low risk of bias when appraised using the Cochrane Collaboration's tool

Studienergebnisse:

- **PFS (8 Studien)**
 - TKI treatment demonstrated consistent PFS benefits both in patients with exon 19 deletions (HR: 0.27, 95% CI: 0.21–0.35) and L858R (HR: 0.45, 95% CI: 0.35–0.58)
 - Subgroup analyses of reversible (gefitinib and erlotinib) and irreversible (afatinib) TKIs revealed statistically significant PFS in patients with exon 19 deletions (reversible TKIs, HR: 0.28, 95% CI: 0.20–0.40; irreversible TKI, HR: 0.24, 95% CI: 0.17–0.33; Figure 3A). Moreover, reversible TKIs also had significant PFS in patients with L858R (HR: 0.44, 95% CI: 0.34–0.57). However, L858R patients treated with irreversible TKI had only marginal PFS benefit (HR: 0.48, 95% CI: 0.22–1.09).
 - When stratified by chemotherapy (including cisplatin- or carboplatin-based regimen), both reversible and irreversible TKIs were associated with significant PFS in patients with exon 19 deletions (HR: 0.27, 95% CI: 0.20–0.36) and L858R (HR: 0.44, 95% CI: 0.33–0.58)
- **OS (5 Studien)**
 - Patients with exon 19 deletions had significant OS benefits from TKI treatment (HR: 0.72, 95% CI: 0.60–0.88).

- Subgroup analyses revealed that irreversible TKIs, but not reversible TKI, had statistically significant OS benefit in patients with exon 19 deletions (irreversible TKI, HR: 0.59, 95% CI: 0.47–0.73; reversible TKIs, HR: 0.84, 95% CI: 0.69–1.02)).
- But patients with L858R demonstrated no OS benefit regardless of the TKI used (HR: 1.15, 95% CI: 0.95–1.39).
- When stratified between cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy, TKI treatment was associated with significant OS benefits in patients with exon 19 deletions compared with those with cisplatin-based chemotherapy (cisplatin, HR: 0.59, 95% CI: 0.47–0.73; carboplatin, HR: 0.81, 95% CI: 0.64–1.02). In patients with L858R, TKI treatment showed no OS benefit over cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy (HR: 1.18, 95% CI: 0.94–1.48)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Accumulating evidence suggests that exon 19 deletions and L8585R are two different disease entities. Therapeutic strategies should differ when treating lung adenocarcinoma harbouring exon 19 deletions or L858R mutations. This study reveals that in patients with advanced NSCLC harbouring exon 19 deletions, both reversible and irreversible TKIs are associated with better OS compared with conventional chemotherapy. Future clinical trials should take exon 19 deletions and L858R as distinct disease entities and evaluate treatment efficacy separately

Chen J et al., 2016 [3].

Efficacy of targeted agents in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

The efficacy of targeted agents (TAs) in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. We aimed to assess the efficacy of TAs in the treatment of advanced NSCLC in this setting.

Methodik

Population:

- patients were pathologically confirmed of NSCLC and ≥65 years

Intervention/Komparator:

- Chemotherapies with or without TAs

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library to June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 4,093 elderly patients from 17 randomized controlled trials
- 14 trials were performed in first-line settings and three in second-line settings
- 13 trials were RCTs Phase III trials; three were randomized Phase II trials.

Qualität der Studien:

- The quality of each included study was roughly assessed according to Jadad scale, and six trials had Jadad score of 5, and eleven trials had Jadad score of 3.

Studienergebnisse:

- The addition of TAs to chemotherapy significantly improved PFS (hazard ratio [HR] 0.85, 95% confidence interval [CI]: 0.75–0.96, P=0.01) when compared to chemotherapy alone.
- There was also a tendency to improve OS in the combination groups (n.s.).
- Subgroup analysis based on treatment line indicated that TAs plus chemotherapy as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced NSCLC significantly improved PFS (HR 0.80, 95% CI: 0.68–0.95, P=0.01) and OS (HR 0.91, 95% CI: 0.83–0.99, P=0.037)
- The use of TA-containing regimens as second-line therapy in these patients did not significantly improve PFS and OS in comparison with chemotherapy alone.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This is the first meta-analysis specifically assessing the efficacy of adding TAs to chemotherapy in elderly patients with advanced NSCLC. The results of our study suggest that the addition of TAs to first-line chemotherapy in elderly patients with NSCLC offers an improved PFS and OS, when compared to chemotherapy alone. With present available data from randomized clinical trials, we could not clearly set the role of TAs in the second-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC. Further studies are recommended to assess the efficacy of adding TAs to second-line chemotherapy for advanced NSCLC in this setting.

Kommentare zum Review

- Only elderly patients included
- Which TA would be the best choice not studied

Xu JL et al., 2015 [80].

Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis

Fragestellung

This study aimed to summarize the currently available evidence and compare the efficacy and safety of chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- patients with NSCLC, keine Erhaltungstherapie

Intervention:

- erlotinib plus standard chemotherapy

Komparator:

- standard chemotherapy alone

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 10 / 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, which appraised sequence generation, allocation concealment, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other biases.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 / 3599 (RCT)

Charakteristika der Population:

Table 1. Summary of Characteristics of the Included Studies. Abbreviations: E: erlotinib, Carb: carboplatin, Cisp: cisplatin, Pac: paclitaxel, Gem: Gemcitabine, Pem: Pemetrexed, NA: Not available

Study	Number of points	Dominant ethnicity	Female	Age (range)	Drug delivery	Treatment comparison	Non-smoker	EGFR-mutant	EGFR-wild-type
Herbst, 2005	1079	Caucasian/934	424	24–84	Continuous	E+Carb+Pac vs. Carb+Pac+Placebo	116	29	198
Gatzemeier, 2007	1159	Caucasian/1064	267	26–84	Continuous	E+Gem+Cisp vs. Gem+Cisp+Placebo	NA	NA	NA
Mok, 2009	154	Asian/145	46	27–79	Intercalated	E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo	52	NA	NA
Thomas, 2013	146	NA	73	69–90	Continuous	E+Gem vs. E vs. Gem	240	24	19
Lee, 2013	240	Asian/240	157	NA	Intercalated	E+Pem vs. E vs. Pem	219	97	136
Wu, 2013	451	Asian/451	179	31–96	Intercalated	E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo	219	97	136
Dittrich, 2014	165	Caucasian/157	64	31–84	Continuous	E+Pem vs. E vs Pem	24	NA	NA
Auliac, 2014	151	NA	115	NA	Intercalated	E+docetaxel vs. E vs. docetaxel	11	NA	98
Michael, 2014	54	Caucasian/49	22	38–86	Intercalated	E+Gem vs. Gem	8	NA	NA

Qualität der Studien:

- Although all nine eligible trials reported that the participants were randomized into different treatment arms, three of them did not provide details about random sequence generation. Only one trial showed concealment procedures. Five trials were open-label; they did not mask either participants or personnel. Five trials had independent persons who performed

the outcome assessment, and one trial did not show details about the blinding of outcome assessment. Six eligible trials conducted efficacy analysis on an intention-to-treat basis; one trial missed two cases in both arms [10]; and one trial missed three patients who were still in treatment [9]. We believe that the outcomes were unlikely to have been affected in these instances. Six trials did not selectively report data, while the protocols of three trials were not available. Therefore, we could not judge whether these three trials selectively reported data.

Studienergebnisse:

- Progression free survival
 - This meta-analysis showed a longer PFS in patients who received a combination of erlotinib and chemotherapy treatment (HR = 0.76 [95% CI 0.62, 0.92], P = 0.006). The heterogeneity between studies was significant [$\chi^2 = 14.28$, df = 4 (P = 0.006); I² = 72%]. The pooled HR meta-analysis for intercalated erlotinib plus chemotherapy showed an improvement in PFS (HR = 0.67 [95% CI 0.50, 0.91], P = 0.009). Meanwhile, continuous erlotinib plus chemotherapy treatment failed to show an improvement in PFS.
 - Subgroup analysis demonstrated improvements in PFS in never smoking patients (HR = 0.46 [95% CI 0.37, 0.56], P < 0.00001) and patients with EGFR mutant tumors (HR = 0.31 [95% CI 0.17, 0.58], P = 0.0002). No significant difference was shown in PFS between the chemotherapy plus erlotinib group and the chemotherapy group in patients with EGFR wild-type tumors.
- Overall survival
 - HRs for OS data were available from 8 trials. No statistically significant improvement was shown in OS, and there was no significant heterogeneity [$\chi^2 = 10.36$, df = 7 (P = 0.17); I² = 32%].
 - Intercalated erlotinib plus chemotherapy treatment showed a modest but statistically significant improvement in OS (HR = 0.82 [95% CI 0.69, 0.98], P = 0.03).
 - Continuous erlotinib plus chemotherapy treatment failed to show an improvement in OS. (...) Additionally, a statistically significant improvement in OS was observed in patients with EGFR mutant tumors (HR = 0.52 [95% CI 0.30, 0.88], P = 0.01).
 - No significant difference in OS was noted in patients with EGFR wild-type tumors.
- Adverse events
 - Data for the grade 3 or 4 adverse events were available in five studies. There were more incidences of grade 3 or 4 anemia (OR = 1.48 [95% CI 1.12, 1.97], P = 0.006), rash (OR = 12.34 [95% CI 5.65, 26.95], P < 0.00001), and diarrhea (OR = 4.25 [95% CI 2.16, 8.38], P < 0.0001) in the erlotinib and chemotherapy combination treatment.
 - However, there was no difference in incidences of grade 3 or 4 neutropenia, leucopenia, or thrombocytopenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combination of chemotherapy and erlotinib is a viable treatment option for patients with NSCLC, especially for patients who never smoked and patients with EGFR mutation-positive disease. In addition, intercalated administration is an effective combinatorial strategy.

However, for patients with EGFR mutation-positive NSCLC, the current standard care is EGFR TKI alone. OPTIMAL study showed that compared with chemotherapy, erlotinib demonstrated a significant benefit in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC, and median

PFS was 13.1 months for erlotinib-treated patients versus 4.6 months for patients receiving chemotherapy. In FASTACT-2, patients with EGFR mutation derived benefit from the combination treatment, and median PFS was 16.8 months. We didn't address whether a combination treatment was better than erlotinib alone for patients with EGFR mutation-positive NSCLC. A head-to-head study is needed to answer this question. In this systematic review, we analyzed the efficacy of different schedules of erlotinib in combination with chemotherapy, and led to a conclusion that the intercalated schedule showed an improvement in PFS and OS, while the continuous schedule did not.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten)

Xu W et al., 2015 [81].

A meta-analysis of erlotinib versus docetaxel for advanced non small-cell lung cancer with poor prognosis

Fragestellung

to compare the efficacy of erlotinib with docetaxel for different patients with advanced NSCLC

Methodik

Population:

- patients with historically or cytologically confirmed stage

Intervention:

- erlotinib

Komparator:

- docetaxel

Endpunkte:

- ORR, PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, CNKI from February 2003 to June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 Studies included

Charakteristika der Population:

Study	Intervention	Participants	Gender (male/female)	Age median years (range)	Performance status				Histological classification			Smoking			Jadad's quality scores	
					0	1	2	≥3	Not started	NSCC	SCC	Others	Yes	No		Not recorded
Krawczyk, 2012	Erlotinib	102	65/37	61 (33-81)	-*	-	-	-	-	47	55	-	75	27	-	2
	Docetaxel	102	75/27	61 (43-76)	-	-	-	-	-	34	68	-	94	8	-	-
Kawaguchi, 2014	Erlotinib	150	108/42	68 (37-82)	77	67	6	-	-	104	29	17	111	39	-	3
	Docetaxel	151	107/44	67 (31-85)	78	67	6	-	-	103	32	16	114	37	-	-
Popat, 2008	Erlotinib	100	59/41	67 (34-86)	0	21	41	7	31	48	28	24	90	10	-	2
	Docetaxel	100	63/37	61 (41-79)	0	57	28	4	11	48	30	22	89	10	1	-
Garassino, 2013	Erlotinib	109	77/32	66 (40-81)	52	48	9	-	-	70	31	8	90	19	-	2
	Docetaxel	110	73/37	65 (35-83)	53	50	7	-	-	84	23	3	80	30	-	-
Ng, 2008	Erlotinib	53	32/21	58 (41-77)	-	-	-	-	-	-	38	15	31	22	-	2
	Docetaxel	74	46/28	59 (35-77)	-	-	-	-	-	-	42	32	47	27	-	-
Ma, 2015	Erlotinib	145	77/68	63.6 (27-84)	116	29	-	-	-	130	-	15	107	38	-	3
	Docetaxel	49	22/27	63.8 (27-84)	46	3	-	-	-	32	-	17	65	27	-	-

*Not reported in the publication. NSCC–Non-small-cell carcinoma; SCC–Small-cell carcinoma

Qualität der Studien:

- Four studies had a Jadad Score of 2 & two studies had a Jadad Score of 3

Studienergebnisse:

→ Fokus bei der Ergebnisdarstellung auf OS, PFS und Toxizität

- Overall survival
 - Due to the comparing results of 4 trails, the pooled HRs for OS showed significant difference between erlotinib and docetaxel groups [HR = 1.66, 95% CI = 1.43–1.92, P = 0.00].
 - For OS analysis showed that erlotinib comparing docetaxel in the treatment of advanced NSCLC has obvious advantages
- Progression-free survival
 - According to these 4 trials, the HRs for PFS were derived from the supportive adjusted model. The pooled HR for PFS showed significant difference between erlotinib and docetaxel group [HR = 1.57. 95% CI = 1.47–1.69, P = 0.00], suggesting an erlotinib advantage over docetaxel for patients with advanced NSCLC.
- Toxicity
 - As expectancy, docetaxel resulted in more grades 3 or 4 common toxicity criteria than erlotinib. The pooled odds ratio (OR) was 4.92 [95% CI = 3.60–6.72, P = 0.00], indicating less toxicity of erlotinib compared with docetaxel. However, a great heterogeneity (I² = 97%) was exhibited between erlotinib and docetaxel, even though a random-effect model was performed. Kawaguchi's trial was the source of heterogeneity. After excluding the data of Kawaguchi's trial, I² = 88% [OR = 1.79, 95% CI = 1.20–2.69].

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this meta-analysis, we performed a high efficacy and longer PFS and OS of erlotinib than docetaxel, although similar ORR. In terms of toxicity, erlotinib still shows an advantage than docetaxel. Therefore, erlotinib is a potential and valid treatment alternative for patients with advanced NSCLC with poor prognosis. With the development of biomarkers prediction, clinical factors should be introduced into the analysis for more confirmative results and better-personalized medication.

Ma H et al., 2016 [51].

The Efficacy of Erlotinib Versus Conventional Chemotherapy for Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review With Meta-Regression and Meta-Analysis.

Fragestellung

A meta-analysis to compare the efficacy of erlotinib and chemotherapy for advanced NSCLC

Methodik

Population:

- All the patients who were diagnosed as advanced NSCLC using pathology and cytology tests were eligible for the systematic review.

Intervention / Komparator:

- the intervention is erlotinib alone, the comparison is conventional chemotherapy regardless any regimens or cycles.

Endpunkt:

- OS, ORR, PFS, and 1-year survival rate (OSR)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies which involved a total of 3559 participants, met the inclusion criteria and were thus included in the final analysis, all 14 trials were open-label

Charakteristika der Population:

TABLE 1. The Main Study Characteristics

Study	Phase	Line of Treatment	Intervention Regimen	Control Regimen	Participants	EGFR Mutation Testing	EGFR Mutants (N)
Lilenbaum et al ³¹	II	NA	E 150 mg/day	Ca (AUC=6) plus Pa (200mg/m ²)	52/51	Yes	NA/5
Zhou et al ^{34,37}	III	1	E 150 mg/day	G 1000 mg/m ² D1,8 plus C (AUC=5) D1	82/72	Yes	82/72
Stinchcombe ³⁹	II	1	E 150 mg/day	G 1200 mg/m ² D1,8	51/44	No	NA
Ciuleanu et al ²⁵	III	2	E 150 mg/day	Standard D or Pe dosing schedule	203/221	Yes	7/4
Gridelli et al ²⁶	III	1	First-line E 150 mg/day, second-line (Ci plus G)	First-line (Ci plus G), second-line E 150 mg/day	380/380	Yes	18/18
Perol et al ³²	III	2	E 150 mg/day	G 1250 mg/m ² D1,8 q21d	155/154	Yes	29/29
Rosell et al ³³	III	1	E 150 mg/day	75 mg/m ² Ci plus 75 mg/m ² D D1 or 75 mg/m ² Ci D1 plus 1250 mg/m ² G D1,8	86/87	Yes	86/87
Chen et al ³⁸	II	NA	E 150 mg/day	Vi 60 mg/m ² on D1,8 q21d	57/56	Yes	9/15
Kelly et al ³⁰	II	2	E 150 mg/day	Pr 190 mg/m ² on D1,15 q28d	101/100	No	NA
Karampeazis et al ²⁸	III	2 or 3	E 150 mg/day	Pe 500mg/m ² D1	166/166	Yes	61/62
Lee et al ²⁴	II	2	E 150 mg/day	Pe 500mg/m ² D1	82/80	No	NA
Heigener et al ²⁷	II	1	E 150 mg/day	Ca AUC=5 D1 plus Vi 25 mg/m ² D1,8	144/140	Yes	6/4
Kawaguchi et al ²⁹	III	2 or 3	E 150 mg/day	D 60 mg/m ² q21d	150/151	Yes	21/30
Wu et al ³⁶	III	1	E 150 mg/day	Ci 75 mg/m ² G and 1250 mg/m ² D1,8 q21d	110/107	Yes	110/107

Ca = carboplatin; Ci = cisplatin; D = docetaxel; E = erlotinib; EGFR = epidermal growth factor receptor; G = gemcitabine; NA = not available; ORR = objective response rate; OSR = 1-year survival rates; Pa = paclitaxel; Pe = pemetrexed; Pr = pralatrexate; V = vinorelbine.

Qualität der Studien:

- The overall methodological quality of the included trials was generally good and fair

Studienergebnisse:

- PFS:

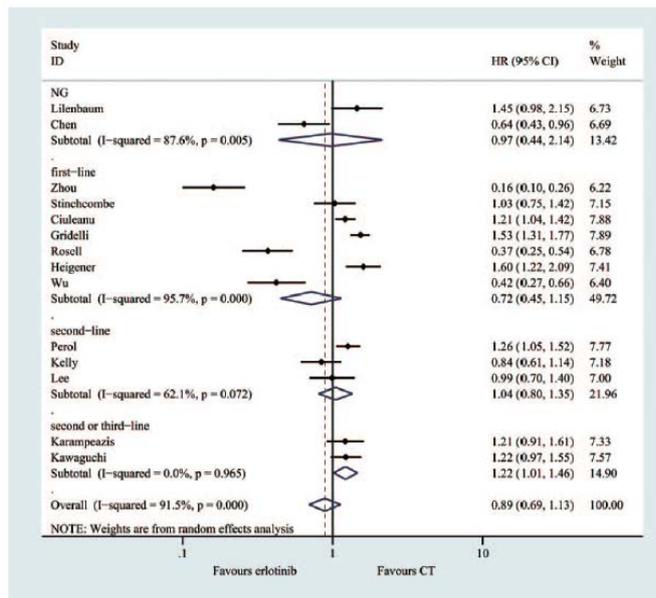
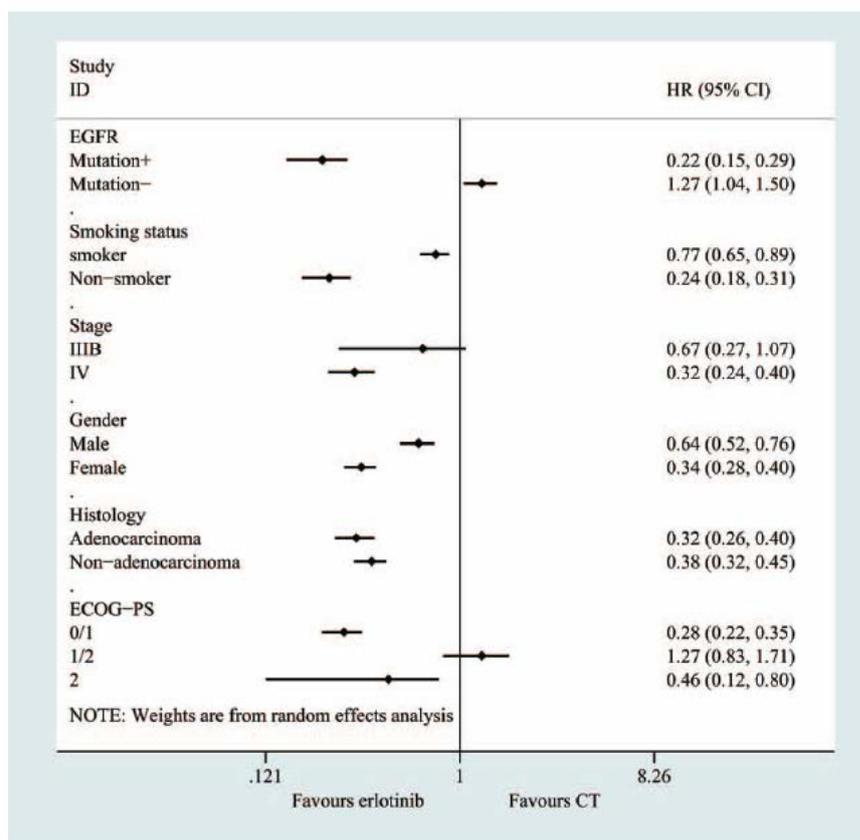
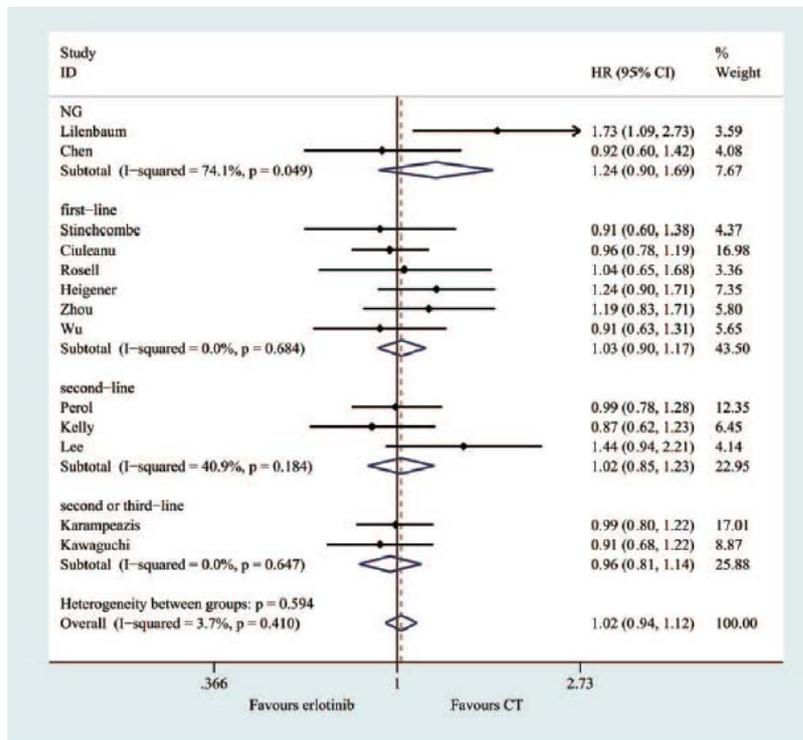


FIGURE 4. Meta-analysis results of the progression-free survival.

- Subgroup and meta-regression analyses of the PFS:

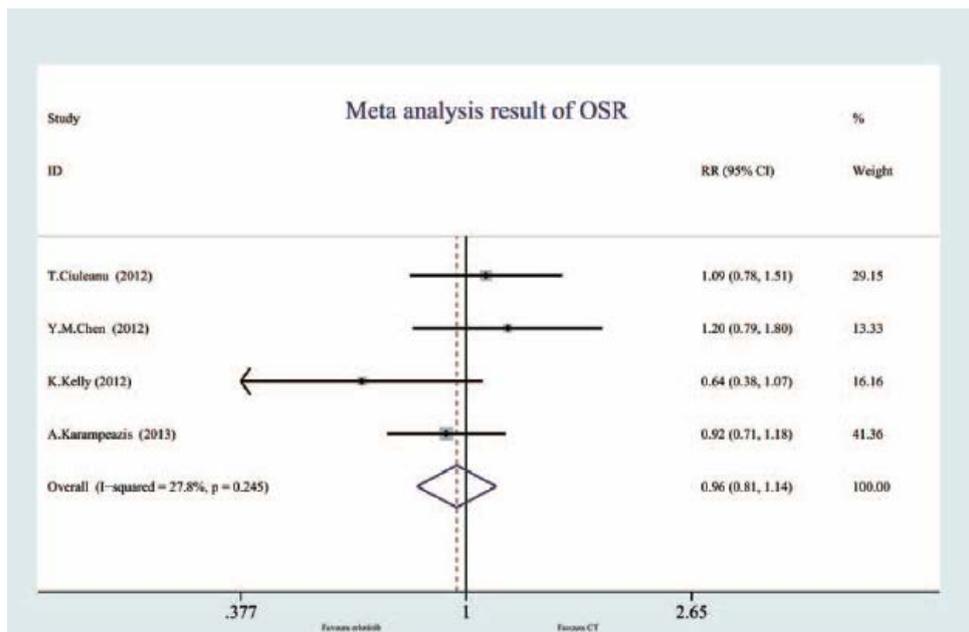


- OS:

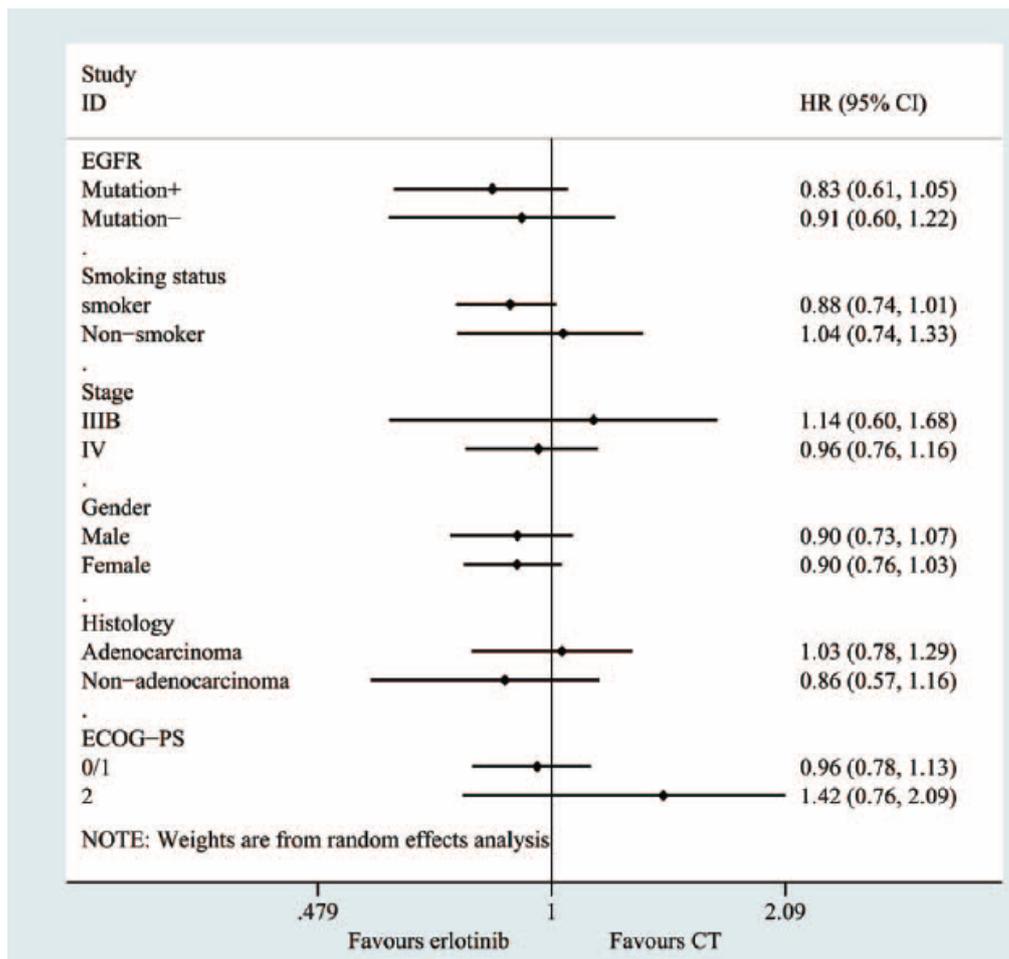


analysis results of the overall survival.

- 1-year Survival rate:



- Subgroup and meta-regression analyses of the OS:



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present systematic review and metaanalysis suggested that erlotinib did not improve the ORR, PFS, OS, or the 1-year survival rate for whole patients with or without EGFR mutation test. Nevertheless, the subgroup analysis revealed that erlotinib did not affect the OS regardless of EGFR mutation status, however, the agent prolonged PFS in subjects with EGFR mutation, but not in those without EGFR mutation. [...]

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

He X et al., 2015 [30].

Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials.

Fragestellung

to conduct a meta-analysis to compare the efficacy and safety of docetaxel and pemetrexed or docetaxel and vinca alkaloid for non-small-cell lung cancer.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- docetaxel

Komparator:

- pemetrexed or vinca alkaloid

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), median survival time, PFS, disease control rate, and toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 01/ 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scoring system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 / 2080 (RCT, phase III)

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the seven eligible Phase III randomized trials in this meta-analysis

Study	Study region	Intervention	Number	Median age (years)	Male (%)	Stage	Outcome	Jadad score
Rodrigues-Pereira et al ²⁰	Argentina	Doc (75 mg/m ²) + Carb	105	58.9	47.6	Stage IIIB/IV	SWT, OS, PFS	3
		Pem (500 mg/m ²) + Carb	106	60.1	60.4			
Karampeazis et al ²³	Greece	Doc (38 mg/m ²)	66	75.5	92.4	Stage IIIB/IV	OS, ORR, TTP, ToxI	4
		Vin (25 mg/m ²)	64	77	93.8			
Vergnenegre et al ²¹	France	Doc (75 mg/m ²)	75	64	85.3	Stage IIIB/IV	OS, PFS, ORR, ToxI	3
		Pem (500 mg/m ²)	75	62	82.7			
Krzakowski et al ²⁵	France	Doc (75 mg/m ²)	275	60	75.3	Stage III/IV	PFS, ORR, OS	4
		Vfl (320 mg/m ²)	262	61.9	75			
Kudoh et al ²⁴	Japan	Doc (60 mg/m ²)	88	76	77.5	Stage IIIB/IV	OS, PFS, ORR, ToxI	3
		Vin (25 mg/m ²)	91	76	74.7			
Hanna et al ²²	United States	Doc (75 mg/m ²)	288	57	75.3	Stage III/IV	OS, PFS, ORR, ToxI	3
		Pem (500 mg/m ²)	283	59	68.6			
Kubota et al ²⁶	Japan	Doc (60 mg/m ²) + Cis	151	63	64.2	Stage IV	OS, ORR, ToxI	3
		Vds (3 mg/m ²) + Cis	151	64	68.2			

Abbreviations: Doc, docetaxel; Carb, carboplatin; Pem, pemetrexed; Vin, vinorelbine; Vfl, vinflunine; Vds, vindesine; Cis, cisplatin; SWT, survival without grade 3 or 4 toxicity; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, overall response rate; TTP, time to tumor progression; ToxI, toxicity indexes.

Qualität der Studien:

- The Jadad score was used to assess the quality of the included trials. Overall, two trials scored 4, while the others scored 3.

Studienergebnisse:

- Overall survival
 - We performed subgroup analysis in first-line and second-line, respectively, in order to distinguish the efficacy of the different lines of treatment. Five trials provided HR results of overall survival (OS). No significant difference was found in the pooled HR for OS between docetaxel and pemetrexed as both first-line and second-line treatment (HR 1.10, 95% CI: 0.76–1.59, P=0.62; HR 1.05, 95% CI: 0.88–1.24, P=0.60, respectively). Results were similar in the comparison of docetaxel with vinca alkaloid. OS for docetaxel versus vinca alkaloid as first-line treatment was not statistically different (HR 0.78, 95% CI: 0.56–1.08, P=0.14). In addition, there was also no difference in OS between docetaxel and vinca alkaloid as second-line treatment (HR 0.97, 95% CI: 0.80–1.18, P=0.78).
- PFS
 - HR results of PFS were offered by four clinical trials.^{20,22,24,25} Similar to the result of OS, there was no significant difference in PFS between docetaxel and pemetrexed as both first-line and second-line treatment (HR 1.10, 95% CI: 0.81–1.49, P=0.54; HR 1.03, 95% CI: 0.86–1.23, P=0.74, respectively). In terms of docetaxel with vinca alkaloid as first-line treatment, there was a significant statistical difference in PFS (HR 0.63, 95% CI: 0.45–0.82, P=0.001). However, docetaxel was associated with no significant improvement in PFS compared with vinca alkaloid as second-line treatment (HR 1.00, 95% CI: 0.83–1.19, P=0.96).
- Toxicity:

Table 2 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and pemetrexed as first-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Pemetrexed	OR (95% CI)	P-value
Hematologic events				
Neutropenia	68/105	35/106	3.73 (2.11, 6.59)	<0.00001
Anemia	2/105	13/106	0.14 (0.03, 0.63)	0.01
Thrombocytopenia	3/105	10/106	0.28 (0.08, 1.06)	0.06
Leukopenia	42/105	17/106	3.49 (1.82, 6.68)	0.0002
Febrile neutropenia	9/105	0/106	20.97 (1.20, 365.10)	0.04
Non-hematologic events				
Diarrhea	4/105	1/106	4.16 (0.46, 37.84)	0.21
Nausea	1/105	1/106	1.01 (0.06, 16.36)	0.99
Vomiting	0/105	1/106	0.33 (0.01, 8.28)	0.50

Table 3 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and pemetrexed as second-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Pemetrexed	Heterogeneity		OR (95% CI)	P-value
			P-value	I ²		
Hematologic events						
Neutropenia	137/351	20/340	0.24	29%	9.57 (5.08, 18.03)	<0.00001
Anemia	13/351	16/340	0.15	53%	0.60 (0.12, 2.94)	0.53
Thrombocytopenia	2/351	10/340	1.00	0%	0.19 (0.04, 0.87)	0.03
Febrile neutropenia	35/276	5/265	–	–	7.55 (2.91, 19.59)	<0.0001
Non-hematologic events						
Diarrhea	7/276	1/265	–	–	6.87 (0.84, 56.22)	0.07
Nausea	7/351	9/340	0.74	0%	0.75 (0.28, 2.04)	0.57
Vomiting	5/351	6/340	0.79	0%	0.81 (0.24, 2.68)	0.73

Table 4 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and vinca alkaloid as first-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Vinca alkaloid	Heterogeneity		OR (95% CI)	P-value
			P-value	I ²		
Hematologic events						
Neutropenia	165/305	171/306	0.0001	89%	0.67 (0.19, 2.32)	0.53
Anemia	18/305	44/306	0.97	0%	0.37 (0.20, 0.65)	0.0007
Thrombocytopenia	1/305	0/306	–	–	3.02 (0.12, 74.72)	0.50
Leukopenia	120/239	149/242	0.003	89%	0.71 (0.23, 2.22)	0.56
Febrile neutropenia	12/154	11/155	0.91	0%	1.14 (0.48, 2.71)	0.77
Non-hematologic events						
Diarrhea	19/305	3/306	0.83	0%	5.94 (1.88, 18.73)	0.002
Nausea	23/305	15/306	0.72	0%	1.59 (0.82, 3.10)	0.17
Vomiting	13/305	8/306	0.31	4%	1.64 (0.68, 3.97)	0.27

Table 5 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and vinca alkaloid as second-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Vinca alkaloid	OR (95% CI)	P-value
Hematologic events				
Neutropenia	82/277	90/274	0.86 (0.60, 1.23)	0.41
Anemia	8/277	20/274	0.38 (0.16, 0.87)	0.02
Thrombocytopenia	1/277	6/274	0.16 (0.02, 1.35)	0.09
Leukopenia	59/277	64/274	0.89 (0.59, 1.33)	0.56
Febrile neutropenia	13/277	9/274	1.45 (0.61, 3.45)	0.40
Non-hematologic events				
Diarrhea	5/277	2/274	2.50 (0.48, 13.00)	0.28
Nausea	3/277	4/274	0.74 (0.16, 3.33)	0.69
Vomiting	3/277	5/274	0.59 (0.14, 2.49)	0.47

Anmerkung/Fazit der Autoren

Docetaxel leads to a better result than vinca alkaloid in effectiveness and safety on patients with advanced non-small-cell lung cancer as first-line therapy. Docetaxel also causes lower toxicity as second-line therapy compared with vinca alkaloid. However, the differences in efficacy and safety between docetaxel and pemetrexed are not obvious. Further clinical study with more details, such as sex, age, histology, and so on, should be considered for illustrating the differences between these two drugs.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

Xiao HQ et al., 2016 [79].

Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To assess the efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) through a trial-level meta-analysis.

Methodik

Population:

- chemotherapy-naïve advanced nonsquamous NSCLC patients

Intervention:

- pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy

Komparator:

- platinum plus other first-line chemotherapy

Endpunkte:

- ORR, PFS; OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2,551 patients with advanced nonsquamous NSCLC from 10 trials

Charakteristika der Population:

Table 1 Baseline characteristics of ten trials included for meta-analysis

Source	Country	Chemotherapy regimen	Patients enrolled	Median age (years)	Median OS (months)	Median PFS (months)	ORR (%)
Scagliotti et al ⁸	Multicenter	Pemetrexed + cisplatin	618	NR	11.8	5.3	NR
		Gemcitabine + cisplatin	614	NR	10.4	4.7	NR
Gronberg et al ¹⁰	Multicenter	Pemetrexed + carboplatin	162	64	7.8	NR	NR
		Gemcitabine + carboplatin	167	66	7.5	NR	NR
Rodrigues-Pereira et al ²⁰	Multicenter	Pemetrexed + carboplatin	106	60.1	14.9	5.8	36
		Docetaxel + carboplatin	105	58.9	14.7	6	NR
Kim et al ¹⁴	Japan	Pemetrexed + carboplatin	49	63	24.3	7.9	51
Kawano et al ¹⁵	Japan	Pemetrexed + cisplatin	50	60	22.2	4.3	44.00
Zhang et al ²¹	People's Republic of China	Pemetrexed + platinum	105	54	16.69	NR	NR
		Gemcitabine + platinum	100	55	16.66	NR	NR
Belani et al ¹⁶	USA	Pemetrexed + cisplatin	57	59	15.9	7.1	26
Kanazawa et al ¹⁷	Japan	Pemetrexed + carboplatin	41	63	16.2	4.7	37
Yu et al ¹⁸	People's Republic of China	Pemetrexed + platinum	59	54.9	20.8	7	28
Paz-Ares et al ¹⁹	Multicenter	Pemetrexed + cisplatin	318	60	11.5	5.6	32.08

Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate; NR, not reported.

Qualität der Studien:

- The quality of four RCTs was approximately assessed according to Jadad scale. Four of the included trials did not mention the blinding of allocation clearly in the randomization process and thus had Jadad scores of 3.

Studienergebnisse:

- All of the four RCTs reported OS data. The pooled results demonstrated that PPC significantly improved OS in comparison with other platinum-based doublet chemotherapy treatments (0.86, 95% CI: 0.77–0.97, $P=0.01$) using a fixed-effects model ($I^2=0\%$, $P=0.65$).

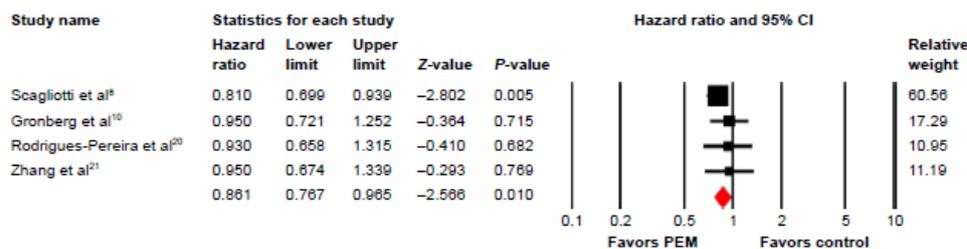


Abbildung 1: Fixed-effects model of HR (95% CI) of OS associated with PEM plus platinum versus other platinum-based chemotherapy.

- Two of four RCTs reported PFS data. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that PPC tends to improve PFS by giving HR 0.90(not significant), compared with other platinum-based doublet chemotherapy in advanced nonsquamous NSCLC patients. There was no significant heterogeneity between trials ($I^2=0\%$, $P=0.95$), and the pooled HR for PFS was performed by using fixed-effects model.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, pemetrexed plus platinum doublet regimen is an efficacious treatment for advanced nonsquamous NSCLC patients. Our findings support the use of pemetrexed plus platinum doublet regimens as first-line treatment in advanced nonsquamous NSCLC patients because of its potential survival benefits. Further investigation of this regimen as first-line treatment in nonsquamous NSCLC patients is still warranted.

Kommentare zum Review

- In den SR wurden auch Beobachtungsstudien eingeschlossen. Daher wurden ausschließlich die Ergebnisse der RCTs extrahiert.

Wang S et al., 2015 [78].

Are VEGFR-TKIs effective or safe for patients with advanced non-small cell lung cancer?

Fragestellung

The overall efficacy and safety of VEGFR-TKIs are undetermined. In this study, we performed a pooled analysis of currently published RCTs to summarize the up to-date evidence.

Methodik

Population:

- Advanced NSCLC

Intervention:

- VEGFR-TKIs

Komparator:

- non-VEGFR-TKIs

Endpunkte:

- Primary endpoint: PFS

- Secondary endpoints: OS, ORR, DCR and AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Library databases as well as Web of science, Meeting abstracts on 5 December 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

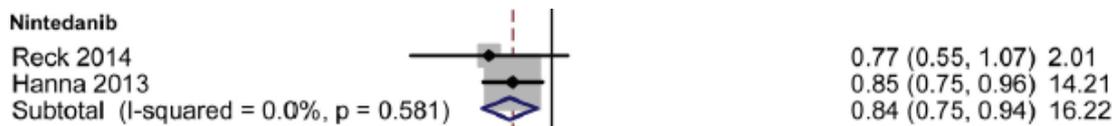
- 23 RCTs with 12,520 patients
- 3 were on cediranib; 1 on motesanib; 2 on Nintedanib; 1 on pazopanib; 4 on sorafenib ; 3 on sunitinib and 9 on vandetanib
- Nur Nintedanib als Komparator in Deutschland zugelassen
 - 17. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY4, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15:143-155.
 - 18. Nasser H. Hanna RK, Richard N, Sullivan, Osvaldo Rudy Aren, Myung-Ju Ahn, Beatrice Tiangco, Zanete Zvirbule, Carlos H. Barrios, Ahmet Demirkazik, Birgit Gaschler-Markefski, Isabelle Voccia, et al. A multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. J Clin Oncol. 31, 2013 (suppl; abstr 8034).

Qualität der Studien:

- Reck [17] Jadad Score: 5
- Hanna [18] Jadad Score: 4

Studienergebnisse:

- Subgroups analyses were performed based on the individual VEGFR-TKI
 - PFS: 2 Studies statistically significant improvement was favouring Nintedanib



- OS, PFS, DCR: no significant benefit with Nintedanib
- AE: no subgroup analysis performed for the individual VEGFR-TKI

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, this study provides proof of principle that VEGFR-TKIs have an advantage in terms of PFS, ORR and DCR, compared with control therapies. However, advanced NSCLC patients treated with VEGFR-TKIs have high risks of AEs. Thus, the monitoring AEs during VEGFR-TKIs

therapy is recommended. The risk and benefit of VEGFR-TKIs must be evaluated carefully to select patients who utmost benefit from VEGFR-TKIs treatment.

Kommentare zum Review

- Es wurden ausschließlich die Ergebnisse für Nintedanib dargestellt, da dies der einzige in Deutschland zugelassene Komparator ist.

Kulkarni S et al., 2016 [38].

The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non–Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review

Fragestellung

to examine the use of systemic treatment in the maintenance of patients with NSCLC.

Methodik

Population:

- Patients with stage IIIB or IV NSCLC

Intervention/Komparator:

- maintenance systemic treatment against another systemic treatment or placebo

Endpunkte:

- response rate, PFS, OS, quality of life, and adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- To 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen randomized controlled trials with 22 publications were included

Qualität der Studien:

- For the fully published papers, the randomization method was either unclear or not reported in three studies. Blinding was either open label or not reported in four studies. Losses to follow-up were not reported in four studies and the role of the funder was unclear in five studies.

Studienergebnisse:

- OS:
 - The overall survival benefit was strongest for maintenance therapy with pemetrexed for patients with nonsquamous NSCLC (HR= 0.74, 95% CI: 0.64–0.86) but not significant for patients with squamous NSCLC.

- There was also an overall survival benefit with maintenance therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, but the magnitude of the benefit was smaller than with pemetrexed (HR = 0.84, 95% CI: 0.75–0.94).
- Docetaxel or gemcitabine as maintenance chemotherapies did not have an impact on overall survival.
- PFS:
 - Patients with a histologic diagnosis of nonsquamous cell carcinoma who received pemetrexed as maintenance therapy had longer PFS (HR = 0.51, 95% CI: 0.41–0.63, $p < 0.00001$) compared with those who did not receive pemetrexed as maintenance therapy.
 - A significant interaction was found between EGFR mutation status and treatment for PFS, with a larger improvement in PFS for patients with EGFR mutations (EGFR positive: HR = 0.22, 95% CI: 0.10–0.46, EGFR wild type: HR = 0.82; 95% CI: 0.71–0.96, $p = 0.0007$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in patients with advanced, stage IIIB/IV NSCLC whose disease has not progressed (i.e., those with a complete response, partial response, or stable disease) after at least four cycles of platinum-based chemotherapy, there is evidence for a beneficial effect of OS with few adverse events to support the use of pemetrexed and EGFR TKI maintenance therapy. For pemetrexed, the evidence is strongest for patients with nonsquamous NSCLC. There is insufficient evidence to recommend either gemcitabine or docetaxel for maintenance therapy, and they should be considered an option in the management of patients with a histologic diagnosis of nonsquamous cell carcinoma.

Shan F et al., 2018 [71].

The Role of Combination Maintenance with Pemetrexed and Bevacizumab for Advanced Stage Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to evaluate combination maintenance therapy with bevacizumab plus pemetrexed.

Methodik

Population:

- patients with histologically or cytologically proven stage IIIB or IV NSCLC

Intervention:

- combination maintenance with pemetrexed plus bevacizumab

Komparator:

- any other maintenance therapy or no maintenance therapy

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and treatment-related toxicities (adverse event grade ≥ 3 , AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, PubMed, Cochrane, and Web of Science from 1 January 1960 to 29 October 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias/GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 randomized controlled trials
- 3 included randomized controlled trials evaluated 5 maintenance regimens with a total of 1302 patients enrolled.

Qualität der Studien:

- All three trials were multicenter with adequate randomization. One of them reported concealment of allocation by central randomization. None used double blind method and the blinding of assessors is not informed in all included trials. All RCTs provided complete outcome data and none reported outcomes selectively.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
F.Barlesi 2014	+	?	-	?	+	+	+
J.Patel 2013	+	?	-	?	+	+	+
M.Karayama 2016	+	+	-	?	+	+	+

FIGURE 2: Risk of bias assessment in each item. -: high risk of bias; ?: unclear risk of bias; +: low risk of bias.

Studienergebnisse:

- An evident PFS improvement (HR = 0.73, 95% CI = 0.63–0.83, <0.01) was observed in patients with pemetrexed and bevacizumab combination maintenance therapy compared with single-agent maintenance therapy, yet it did not subsequently lead to a significant improvement in OS (HR = 0.97, 95% CI = 0.84–1.10, P = 0.66).
- statistically increased risks for provoking grade 3-4 adverse events in patients managed using pemetrexed plus bevacizumab combination (RR = 1.59, 95% CI = 1.07–2.36, P = 0.022).
- Subgroupanalyses

- Patients managed using the combination strategy appeared to be at an advantage with regard to PFS compared with patients receiving other maintenance regimens when based on subset factors of age, ECOG score, and smoking history. And, remarkably, lower hazard ratios were observed in patients with younger age (< 65, HR = 0.64, 95% CI = 0.39–0.90, $P < 0.01$), better physical status (ECOG score = 0, HR = 0.60, 95% CI = 0.32–0.87, $P < 0.01$), and no smoking history (never smoked, HR = 0.45, 95% CI = 0.27–0.63, $P < 0.01$).
- As for overall survival, a clear trend for longer OS was observed in patients with age < 65 years, ECOG score = 0, or never smoked. However, no statistically significant improvement was detected in all three subsets.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study suggests that the double maintenance of pemetrexed and bevacizumab is associated with significantly prolonged PFS but not OS and is accompanied by increased risks of grade 3-4 adverse events. Given the current limitation of existing studies and this meta-analysis, further studies like ECOG 5508 are expected to report a fundamental strategy and provide a powerful clinical evidence.

Kommentare zum Review

- heterogeneity across included trials

Hu J et al., 2019 [32].

Efficacy and toxicities of combination maintenance therapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an up-to-date meta-analysis.

Fragestellung

meta-analysis of all available randomized controlled trials (RCTs) to determine the overall efficacy and toxicities of doublet maintenance therapy in advanced NSCLC patients.

Methodik

Population:

- NSCLC patients

Intervention/Komparator:

- comparing doublet versus single agent maintenance therapy

Endpunkte:

- survival and toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, and Cochrane library. K.A. Suchzeitraum.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- total of 1950 advanced NSCLC patients from six trials

Charakteristika der Population:

Table 1 Baseline characteristics of six included trials

Authors/years	Population	Induction therapy	Treatment group	Maintenance regimen	No. of patients	Median age	Median PFS	Median OS	Jadad score
Barlesi F. et al./2013	CT-naïve, Stage IIIB-IV, non-squamous, ECOG PS 0-2	Pemetrexed +cisplatin +bevacizumab	Experimental arm (doublet)	Bevacizumab +pemetrexed	128	NR	7.4 (0.48, 0.35-0.66)	19.8 (0.88, 0.63-1.21)	3
			Control arm (single agent)	Bevacizumab	125	NR	3.7	15.9	
Johnson B.E. et al./2013	CT-naïve, Stage IIIB-IV, or recurrent, ECOG PS 0-1	Chemotherapy +bevacizumab	Experimental arm (doublet)	Bevacizumab erlotinib	370	64	4.8 (0.71, 0.58-0.86)	14.4 (0.92, 0.70-1.21)	5
			Control arm (single agent)	Bevacizumab placebo	373	64	3.7	13.3	
Patel J.D. et al./2013	CT-naïve, non-squamous, Stage IIIB-IV, or recurrent, ECOG PS 0-1	Chemotherapy +bevacizumab	Experimental arm (doublet)	Bevacizumab +pemetrexed	292	63.8	6 (0.73, 0.71-0.96)	12.6 (1, 0.86-1.16)	3
			Control arm (single agent)	Bevacizumab	298	64.3	5.6	13.4	
Karayama M. et al./2016	CT-naïve, non-squamous, Stage IIIB-IV, or recurrent, ECOG PS 0-1	Pemetrexed +carboplatin +bevacizumab	Experimental arm (doublet)	Bevacizumab +pemetrexed	45	66	11.5 (0.73, 0.44-1.19)	24.4, 0.87, 95% CI: 0.49e1.54	3
			Control arm (single agent)	Pemetrexed	35	65	7.3	21.3	
Ciuleanu T.E. et al./2017	CT-naïve, Stage IV, or recurrent, ECOG PS 0-1	Platinum-based chemotherapy	Experimental arm (doublet)	Linsitinib +erlotinib	102	62	125, 1.09 (0.788-1.507)	381, 1.20 (0.777, 1.853)	5
			Control arm (single agent)	Placebo +erlotinib	103	60	129	421	
Niho S. et al./2017	CT-naïve, Stage IIIB-IV, or recurrent, ECOG PS 0-1	Platinum-based chemotherapy	Experimental arm (doublet)	S-1+bevacizumab	39	61	4.6 (0.64, 0.45-0.91)	19.9 (0.65, 0.41-1.02)	3
			Control arm (single agent)	Bevacizumab	40	65	2.6	11.0	

Abbreviations: CT, chemotherapy; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PS, performance status.

Qualität der Studien:

- two of the six RCTs were double-blind placebo-controlled trials, thus had Jadad score of 5. Other three trials were an open-label controlled trial, thus had Jadad score of 3.

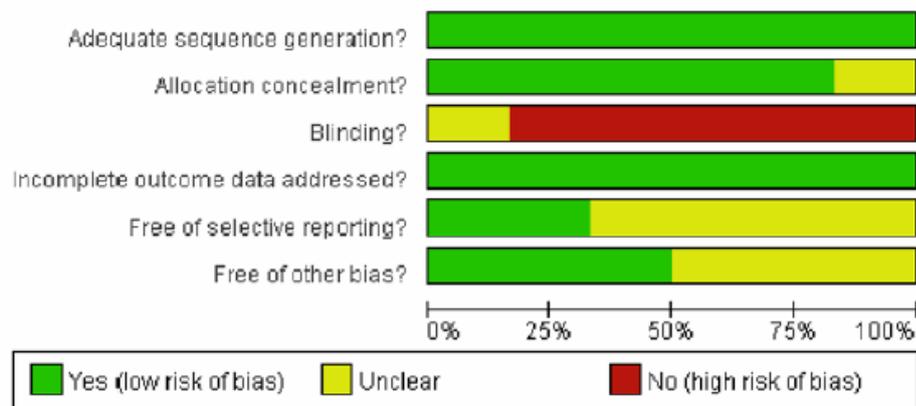


Figure 2. Random-effect model of hazard ratio (95%CI) of PFS in NSCLC treated doublet versus single agent maintenance therapy

Studienergebnisse:

- The use of doublet maintenance therapy in NSCLC patients significantly improved PFS (HR 0.74, 95%CI: 0.59–0.93, P = 0.010), but not for OS in comparison with single agent maintenance therapy.
 - Similar results were observed in sub-group analysis according to treatment regimens.
- In addition, there was no significantly risk difference between doublet and single agent maintenance therapy in terms of grade 3/4 hematologic and non-hematologic toxicities.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study suggests that doublet maintenance therapy in advanced NSCLC patients demonstrates a PFS benefits, but not for OS benefits in comparison with single agent maintenance therapy. In addition, doublet maintenance therapy does not significantly increase the risk of severe toxicities when compared with single agent maintenance therapy. Future trials are suggested to assess the long-term clinical benefit of doublet maintenance treatment in NSCLC patients and its impact on health-related QOL.

Kommentare zum Review

- Limitation von Autoren: ... “we could not answer which regimen is the best choice”

Hu X et al., 2016 [33].

Role of Gemcitabine and Pemetrexed as Maintenance Therapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Fragestellung

to assess the role of gemcitabine and pemetrexed in the maintenance treatment of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients were pathologically diagnosed with advanced chemotherapy-naïve NSCLC

Intervention:

- gemcitabine or pemetrexed as a single agent was applied in maintenance therapy after 4 to 6 cycles of induction chemotherapy

Komparator:

- no restrictions were imposed and included BSC/observation, cytotoxic agents, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), EGFR-TKI or any other therapeutic drugs.

Endpunkte:

- PFS and OS, risk ratios (RR) of grade 3–4 adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE and Cochrane library databases from their inceptions to September 16, 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE system / Cochrane risk of bias tool

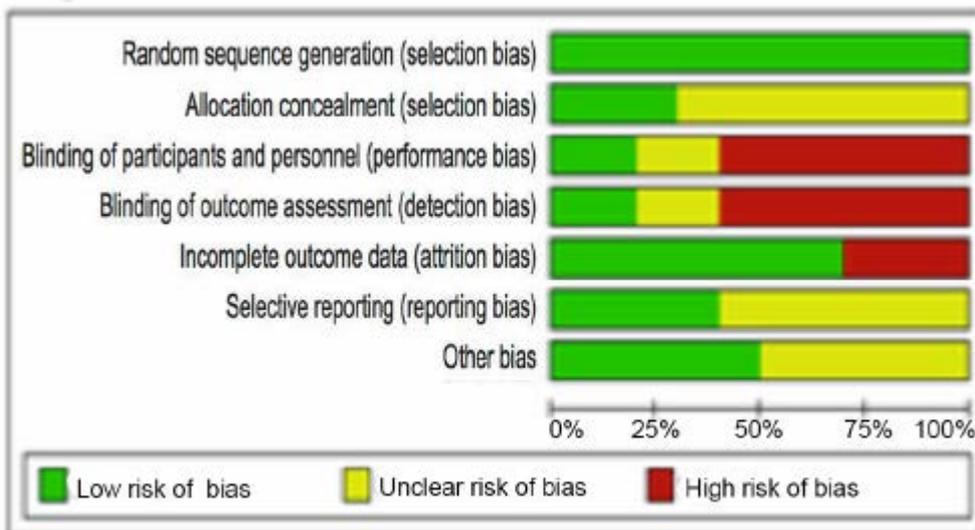
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven randomized controlled trial (RCT) studies

Qualität der Studien:

- Risk of bias:



- Regarding the grade, the GRADE system indicated that the gemcitabine group was "MODERATE", the pemetrexed group was "HIGH", and both the pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab groups and pemetrexed vs. B groups were "LOW".

Studienergebnisse:

- Ten studies were included in the meta-analysis and divided into the following 4 groups: gemcitabine vs. best supportive care (BSC)/observation, pemetrexed vs. BSC/placebo, pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab and pemetrexed vs. bevacizumab.
 - Gemcitabine exhibited significantly improved progression-free survival (PFS) compared with BSC (hazard ratio (HR) = 0.62, p = 0.000).
 - Pemetrexed exhibited significantly improved PFS (HR = 0.54, p = 0.000) and OS (HR = 0.75, p = 0.000) compared with BSC.
 - Pemetrexed + bevacizumab almost exhibited significantly improved PFS (HR = 0.71, p = 0.051) compared with bevacizumab.
 - Pemetrexed exhibited no improvement in PFS or overall survival (OS) compared with bevacizumab.

Adverse events: Thus, in the gemcitabine vs. BSC/observation group, the pooled HR was 4.70 (2.87–7.69, p = 0.000; I2 = 14.6%, p = 0.279). In the pemetrexed vs. BSC ± placebo group, the pooled HR was 3.27 (1.56–6.83, p = 0.002; I2 = 63.8%, p = 0.063). In the pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab group, the HR was 1.25 (1.08–1.45, p =

0.002; I2 = 62.1%, p = 0.104). In the pemetrexed vs. bevacizumab group, the HR was 0.79 (0.49–1.29, p = 0.343; I2 = 65.7, p = 0.088).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In our article, we confirmed that gemcitabine significantly improved PFS compared with BSC, pemetrexed significantly improved PFS and OS compared with BSC ± placebo, and pemetrexed + bevacizumab approached a significantly improved PFS compared with bevacizumab alone. The incidence of grade 3–4 AEs was significantly increased in the maintenance therapy arm compared with the control arm. Additional trials are required to confirm the impact of pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab and pemetrexed vs. bevacizumab. In particular, randomized, controlled double-blind trials are required. Randomized, controlled double-blind trials are also needed for gemcitabine vs. BSC studies. In pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab or pemetrexed vs. bevacizumab studies, the contribution of maintenance therapy to the outcomes should be separately evaluated. Finally, regarding the socioeconomic impact, the problems of maintenance therapy must identify new solutions.

Wang Q et al., 2016 [77].

Single-agent maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and Bayesian network meta-analysis of 26 randomized controlled trials.

Fragestellung

network meta-analysis to assess the comparative treatment efficacy of several single-agent maintenance therapy regimens for stage III/IV NSCLC.

Methodik

Population:

- patients were pathologically or cytologically-diagnosed with non-resectable stage III or IV NSCLC

Intervention/Komparator:

- single-agent maintenance therapy and placebo, observation, or another single-agent maintenance regimen

Endpunkte:

- OS, PFS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to November 09, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- For each included trial, the following domains of bias were judged and ranked into "low risk," "high risk," or "unclear risk": generation of random sequence, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, selective reporting of outcome, and other biases.
- GRADE system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- total of 26 trials covering 7,839 patients, of which 24 trials were included in the OS analysis, while 23 trials were included in the PFS analysis.

Qualität der Studien:

- Since direct data comparing different maintenance therapy regimens was available for only two couples of regimens, measurement of inconsistencies between direct and indirect data was limited. In general, the most common reasons for lowering the quality of evidence were limitations in trial design and imprecision in some studies. Data suggested that evidence on switchdocetaxel, continue-paclitaxel and switch-vinorelbine were rated as limited quality, while evidence on switch-pemetrexed, switch-belagenpumatumucel-L and switch-racotumomabalum was rated as higher quality.

Studienergebnisse:

No maintenance control was set as the reference in all analyses.

- In total, 24 trials were included in the OS analysis: Based on assessment of model fit, results calculated by random effects models are presented in this section.
- Several maintenance therapy regimens yielded longer OS than no-maintenance, although differences were not statistically significant in some regimens. Switch-docetaxel, continue-paclitaxel, switch-sunitinib, switch-vandetanib, switch-carboxyaminoimidazole (CAI), and switch-vinorelbine did not improve OS. Switch-maintenance therapy with racotumomab-alum vaccine showed excellent efficacy compared to no-maintenance with a HR D 0.64 [95% credible intervals (CrI), 0.45-0.92]
- In PFS analysis, we included 23 trials: Continue-paclitaxel, switch-belagenpumatumucel-L, or switch-CAI did not yield longer PFS than no-maintenance. Switch-pemetrexed and switch-gefitinib showed excellent efficacy compared to no-maintenance with HRs D 0.54 (95% CI [0.26-1.04]) and 0.60 (95% CI [0.40-0.90]).
- Ranking which indicated the probability of the best regimen in descending order, among all treatments
 - Based on OS): switch-racotumomab-alum vaccine had the greatest probability as the best regimen (52%), with switch-pazopanib ranked second (32%), and switch-pemetrexed ranked third (6%).
 - Based on PFS, switch-pemetrexed ranked first (34%), followed by switch-sunitinib (19%), with switch-pazopanib ranked third (12%).
- Adverse events:
 - Maintenance chemotherapy (including pemetrexed, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, and vinorelbine) was commonly associated with hematologic events such as neutropenia, thrombocytopenia, and anemia. Maintenance tyrosine kinase inhibitor (TKI) (including EGFR-TKI and other TKIs) commonly caused more skin and gastrointestinal AEs, such as rash, nausea, and vomiting. Maintenance vaccine (including belagenpumatumucel-L, racotumomab-alum, and L-BLP25) was commonly associated with injection site reaction and flu-like symptoms. The main AE of CAI was nausea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our NMA demonstrates that several single-agent maintenance therapy regimens may prolong OS and PFS for stage III/IV NSCLC. Racotumomab-alum vaccine has shown potential survival benefit in unselected NSCLC population but should be confirmed with additional clinical evidence.

Sheng J et al., 2015 [73].

Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Non small-Cell Lung Cancer

Fragestellung

We summarized the current evidences from relevant phase II/III randomized controlled trials (RCTs) by performing this meta-analyses.

Methodik

Population:

- Adults patient with pathologically confirmed, squamous or nonsquamous, recurrent or metastatic NSCLC that untreated before or progressed after a single platinum-based chemotherapy regimen.

Intervention + Komparator:

- comparing the efficacy and safety profile of adding AA to TCC with TCC alone

Endpunkt:

- OS, PFS, ORR, DCR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration /Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies with 9703 patients met the inclusion criteria and were finally included for OS analyses.

Qualität der Studien:

- All studies were scored 3 to 5, and evaluated as high quality except 1 study.

Studienergebnisse:

OS:

- According to the original data, 2 trials reported statistically significant improvement on OS. The pooled result showed that the combination with AA was associated with the significant

improved OS (HR 0.92, 95% CI 0.87–0.97, P=0.002) compared with standard TCC. No apparent heterogeneity was detected among the recruited studies (P=0.34, I²=11%).

- Subgroup analyses indicated that slightly OS improvement was observed in first-line application (HR 0.96, 95% CI 0.87–1.06, P= 0.39). However, the practice in second-line application was associated with the significant prolonged OS (HR 0.91, 95% CI 0.85–0.96, P=0.002). Other clinical factors directing significant OS improvement by the combination strategy included histologically nonsquamous cancer (HR 0.90, 95% CI 0.84–0.96, P=0.002), nonsmokers (HR 0.81, 95% CI 0.70–0.94, P=0.0005), or female (HR 0.87, 95% CI 0.77–0.98, P=0.02). Only monoclonal antibodies (HR 0.89, 95% CI 0.82–0.96, P=0.004) were proved efficient in combination with TCC. However, indirect analyses failed to validate the superiority of monoclonal antibodies (HR 0.94, 95% CI 0.84–1.04, P=0.22).

Secondary Measure: PFS, ORR, DCR, and Toxicity:

- Thirteen studies reported the original data of PFS and ORR. Compared with TCC alone, the combination of AA and TCC resulted in significant improvement on PFS (HR 0.79, 95% CI 0.71–0.87, P<0.0001) and high response rate (RR 1.69, 95% CI 1.47–1.95, P<0.0001). The DCR was also improved by this combination strategy (RR 1.19, 95% CI 1.08–1.32, P<0.00001). In general, grade ₃ adverse events occurring more frequently in the combination arms versus the TCC arms, such as hypertension, hemorrhage, proteinuria, thromboembolic events and diarrhea for anti-VEGF-induced events and neutropenia, leukopenia, and fatigue for chemotherapy-induced events. Moreover, it had been reported that addition of AA to chemotherapy lead to more treatment-induced death. However, the combination therapy had a safety profile compared with that of AA such as bevacizumab taken individually. In addition, various AAs had their own toxicity profiles. On the whole, the toxicities were greater but generally mild or moderate in severity and manageable in the combination group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the addition of AAs to TCC could improve prognosis of NSCLC patients. Furthermore, proper selection of patient population and AAs is crucial for clinical trials design and clinical practice in the future.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Dafni U et al., 2019 [6].

Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to summarize and compare in a systematic way, through a Network Meta-Analysis (NMA), all the available to date published information on the efficacy of ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy, as first-line treatment for advanced/metastatic NSCLC patients, with wild-type ALK and EGFR.

Methodik

Population:

- untreated/chemotherapy-naive advanced/metastatic NSCLC patients

Intervention/Komparator:

- ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy

Endpunkte:

- PFS, OS, Toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Until April-2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of seven distinct published articles and eight presentations were identified as eligible to be included in our analysis. These 15 articles/presentations correspond to 12 clinical trials, further confirmed as eligible (SP).
- Total 9,236 NSCLC patients

Charakteristika der Population:

- Siehe auch Anhang!
- In 11 studies, the control arm was chemotherapy-alone (3 placebocontrolled) with only one study adding bevacizumab in both the experimental and control arm (IM150). ICI-monotherapy was tested in four studies (pembrolizumab:two, nivolumab:one, durvalumab:one), and in combination with chemotherapy in eight (pembrolizumab: two; nivolumab:one; ipilimumab:one; atezolimumab:four, one with/without bevacizumab). Finally, dual ICI-combination was tested in two trials (nivolumab/ipilimumab; durvalumab/tremelimumab)
- Nine studies use an all-comers design, entering NSCLC patients irrelevant of PD-L1 status. Only three studies use an enrichment design, two by including only PD-L1-positive patients (KN042,CM026) and one only PD-L1-high patients (KN024).
- Only squamous patients were included in three trials while only non-squamous in four. Five included NSCLC patients of both histologies, with histology as stratification factor. For nonsquamous histology, ALK/EGFR status was confirmed for all studies except one that simply used the known mutation status (CM026). Patients with confirmed or known ALK/EGFR mutation were excluded from the NMA.

Qualität der Studien:

- Based on Cochrane's tool for randomized trials, all studies were considered of low risk of bias

Studienergebnisse:

- PFS-NMA for overall study cohort:

- The primary NMA includes nine of the ten studies with available PFS information either in all-comers or PD-L1-positive patients, evaluating six ICI-including treatments. For the one study not included, PFS is currently available only for a treatment combination not connected in the network (IM150)
- In the overall NMA, the active study treatment is directly compared to the corresponding control arm of chemotherapy-alone. The combination of chemotherapy with pembrolizumab (HRpooled=0.53, 95%CI [0.47-0.61]) or atezolizumab (HRpooled=0.65 [0.59-0.72]) and of nivolumab/ipilimumab (HR=0.83 [0.72-0.96]) show a significant benefit in PFS over chemotherapy-alone. No such significant benefit is found for ipilimumab/chemotherapy or for the ICI-monotherapies examined (pembrolizumab, nivolumab). Of note, negative final results are used for ipilimumab/ chemotherapy and nivolumab, while interim ones for pembrolizumab-monotherapy ((KN042: study ongoing for PFS).
- Based on the NMA estimates, the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab exhibit significantly higher benefit than all other treatments evaluated, with the pembrolizumabcombination better than the atezolizumab-combination (HR=0.82 [0.70-0.97]). The combinations of ipilimumab with either nivolumab or chemotherapy are better than the ICI-monotherapies examined.
- PFS-NMA by histological subtype:
 - PFS results were reported separately for 2,120 squamous patients and 2,285 non-squamous from seven trials. For both subtypes, the combinations of either pembrolizumab or atezolizumab with chemotherapy are significantly better than chemotherapy-alone and not significantly different between them. The combination ipilimumab/chemotherapy, evaluated only in squamous patients, is no better than chemotherapy or nivolumab-monotherapy. Nivolumab shows an effect not significantly different than chemotherapy for the squamous patients, while significantly worse than chemotherapy for the non-squamous patients (pinteraction=0.074).
- PFS-NMA by PD-L1 category:
 - PD-L1≥50% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-high patients is based on eight trials evaluating four experimental treatments (N=1,742). The ICI/chemotherapy combinations of atezolizumab or pembrolizumab, are significantly better than chemotherapy-alone as well as the ICI-monotherapies examined, and no different between them. Pembrolizumab is also significantly better than chemotherapy and nivolumab.
 - PD-L1 < 1% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-negative patients is based on six trials evaluating four experimental treatments, all combinations of ICIs (with chemotherapy:3; dual-ICIs:1) (N=1,784), with no ICI-alone used for PD-L1-negative patients. The combination of nivolumab/chemotherapy is evaluated only for this cohort. Any tested combination of ICI/chemotherapy is significantly better than chemotherapy-alone (HRs: 0.69-0.74), with no treatment combination significantly better than another (HRs: 0.88-1.04). The dual-ICI combination (nivolumab/ipilimumab) is marginally non-significantly better than chemotherapy (p=0.058).
 - Intermediate PD-L1 (1≤PD-L1≤49%) Cohort: For the subgroup of PD-L1-intermediate patients, results are more limited (five studies, 972 patients). The only treatments evaluated are the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab versus chemotherapy-alone. Both of the combinations are significantly

better than chemotherapy-alone (HR_{pooled}=0.55 [0.44-0.70]; HR_{pooled}=0.68 [0.57-0.81]) while not different between them.

- OS-NMA for full study cohort
 - In the overall NMA model for OS, with data from 10 studies, initially nine experimental treatments are compared to the chemotherapy-alone control arm, including an indirect comparison of the bevacizumab combinations. The combinations of chemotherapy with without bevacizumab (NMA estimate: HR=0.75 [0.59-0.94]; HR_{pooled}=0.85 [0.75-0.95], respectively) as well as the pembrolizumab-monotherapy (HR=0.81 [0.71-0.93]) show a significant OS benefit over chemotherapy-alone.
 - Based on the NMA estimates, the combination of pembrolizumab/chemotherapy is estimated to be consistently better than all other treatments evaluated (HRs: 0.51-0.72), while other promising treatments are ABC and pembrolizumab-monotherapy, followed by atezolizumab/ chemotherapy, all no different between them. Pembrolizumab-monotherapy and ABC are also better than the durvalumab/tremelimumab combination, with ABC also better than bevacizumab/chemotherapy. Excluding the non-significant interim analysis results on atezolizumab/chemotherapy combination, similar evidence for the OS benefit is provided (results not shown).
- OS-NMA by histological subtype
 - OS results by histology were similar to the overall cohort regarding the combination of pembrolizumab/chemotherapy being the better treatment choice for both histological types, with also ABC and atezolizumab/chemotherapy in non-squamous. ABC is evaluated only in non-squamous, ipilimumab/chemotherapy only in squamous, while pembrolizumab-monotherapy (among others) could not be evaluated here.
- OS-NMA by PD-L1 category
 - PD-L1≥50% Cohort. : The OS-NMA for PD-L1-high patients is based on eight trials evaluating six experimental treatments with 1,113 patients, and 917 patients in the control arm of chemotherapy-alone. Pembrolizumab-alone and its combination with chemotherapy are significantly better treatments than chemotherapy-alone (HR=0.67 [0.56-0.80] and HR=0.49 [0.35-0.67], respectively). These treatments do not display a significantly different OS between them or compared to the combination of atezolizumab and chemotherapy, the third preferred treatment according to the overall OS NMA.
 - PD-L1 < 1% Cohort: The NMA OS analysis for PD-L1-negative patients is based on five trials evaluating four experimental treatments (N=1325). Available immature OS information, from the non-significant interim analysis of IM131 is used for atezolizumab/chemotherapy along with the final OS data from IM130. Both combinations of pembrolizumab and atezolizumab with chemotherapy display a significant benefit over chemotherapy-alone (HR_{pooled}=0.60 [0.45-0.80] and HR_{pooled}=0.83 [0.69-1.00], respectively). Based on NMA estimates, durvalumab-monotherapy is worse than all combination treatments (pembrolizumab/chemotherapy, atezolizumab/chemotherapy, durvalumab/ not significantly different than the combination treatments of either atezolizumab/chemotherapy or durvalumab/tremelimumab.
 - Intermediate PD-L1 (1≤PD-L1≤49%) Cohort: Results for PD-L1-intermediate patients, are available only for five studies and three experimental treatments on 1,511 patients. The combination of pembrolizumab/chemotherapy is estimated to be significantly better than chemotherapy and the other two treatments. It should be noted, that once more for the

atezolizumab/chemotherapy combination, OS data is based on two trials with one providing only non-significant interim results (IM131).

- Toxicity results
 - In the ICI/chemotherapy combinations, no significant difference in incidence of any grade \geq 3 AE is detected between pembrolizumab/chemotherapy and chemotherapy-alone while a significant increase is observed with atezolizumab/chemotherapy (both any-cause and treatment-related AEs) and ipilimumab/chemotherapy (treatment-related AEs). For the ABC combination no significant increase is detected versus bevacizumab/chemotherapy.
 - In the two ICI-combinations, a non-significant decrease in treatment-related severe AEs is detected for nivolumab/ipilimumab, while for durvalumab/tremelimumab this decrease is significant compared to chemotherapy-alone. Similarly, all ICI monotherapies of either pembrolizumab, nivolumab, or durvalumab exhibit significantly lower incidence of treatment-related severe AEs compared to chemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

A very strong message comes from this systematic review and NMA of ICI treatments as first-line, demonstrating the evidence-based definition of new standards of care for advanced NSCLC. First, chemotherapy is clearly inferior of any ICI and chemotherapy combination. Second, in ICI treatment combinations a backbone of chemotherapy is preferred than another ICI. The addition of chemotherapy to ICIs has enhanced the treatment efficacy as first-line treatment for advanced NSCLC patients. The NMA, subject to the limitations described, consistently suggests as preferred treatments, the combination of pembrolizumab/chemotherapy and of atezolizumab/chemotherapy without or with bevacizumab (ABC: only OS available in non-squamous patients in the overall cohort). Pembrolizumab-monotherapy benefit in high-PDL1 is also confirmed, inferior to pembrolizumab/chemotherapy for PFS but not different for OS in this specific subgroup of patients.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Addeo A et al. 2019 [1] & Liu T et al. 2019 [47].

Zhou Y et al., 2019 [90].

First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy.

Fragestellung

We evaluated the efficacy of pembrolizumab (pem) plus chemotherapy (chemo) versus pembrolizumab alone for the first-line treatment of patients with advanced NSCLC and a PD-L1 TPS of \geq 50% using indirect comparison meta-analysis.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- pembrolizumab plus chemotherapy or pembrolizumab alone with chemotherapy for first-line treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- before November 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five trials involving 1289 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of Patients Comparing Pembrolizumab plus Chemotherapy or Pembrolizumab alone with Chemotherapy in Included Trials

Source	Histology	Therapeutic regimen	Chemotherapy Drug	No. of patients		NO. of response		PFS ^a (m)	HR for PFS	OS ^a (m)	HR for OS	Median Follow-up time (m)
				Pem/Pem + Chemo	Chemo	Pem/Pem + Chemo	Chemo					
KEYNOTE-021 2016, 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AC 1) carboplatin (5 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W)	20	17	16	6	NR	NR	NR	NR	23.9
KEYNOTE-189 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AP or AC 1) cisplatin (75 mg/m ² Q3W) or carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W)	132	70	81	16	NR	0.36 (0.25–0.52)	NR	0.42 (0.26–0.68)	10.5
KEYNOTE-407 2018	squamous	Pem + Chemo vs. Chemo	PC 1) carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) paclitaxel(200 mg/m ² Q3W) or nab-paclitaxel (100 mg/m ² Q1W)	73	73	44	24	8.0 vs. 4.2	0.37 (0.24–0.58)	NR	0.64 (0.37–1.10)	7.8
KEYNOTE-024 2016, 2017	squamous and nonsquamous	Pem vs. Chemo	AP or AC or PC or GP or GC 1) cisplatin (75 mg/m ² Q3W) or carboplatin (5-6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) or paclitaxel (200 mg/m ² Q3W) or Gemcitabine (1250 mg/m ² d1β of Q3W)	154	151	70	45	10.3 vs. 6.0	0.50 (0.37–0.68)	30.0 vs. 14.2	0.63 (0.47–0.86)	25.2
KEYNOTE-042 2018	squamous and nonsquamous	Pem vs. Chemo	AC or PC 1) carboplatin (5-6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) or paclitaxel (200 mg/m ² Q3W)	299	300	118	96	7.1 vs. 6.4	0.81 (0.67–0.99)	20.0 vs. 12.2	0.69 (0.56–0.85)	12.8

^aData presented as "Pem/Pem + Chemo vs. Chemo"

Abbreviation: Pem Pembrolizumab, Chemo Chemotherapy, NR Not Reported, HR Hazard Ratio, PFS Progression-free Survival, OS Overall survival

Qualität der Studien:

Supplemental Table 1. Quality assessment: risk of bias by Cochrane Collaboration's tool

Trial	Sequence generation	Allocation Concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other source of bias
KEYNOTE-021 2016, 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Inadequate (PFS, OS was not reported)	
KEYNOTE-189 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-407 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-024 2016, 2017	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	Data from the abstract and the presentation slides

Studienergebnisse:

- Direct metaanalysis:
 - Significant difference of ORR was observed in favor of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy (RRpem + chemo/chemo 2.16, 95% CI 1.66–2.82; $P < 0.001$; heterogeneity, $P = 0.441$). And for pembrolizumab vs chemotherapy, the pooled RRpem/chemo was 1.33 (95% CI 1.11–1.58; $P = 0.002$).
 - For PFS, pembrolizumab plus chemotherapy significantly reduced the risk of disease progression compared with chemotherapy (HRpem + chemo/chemo, 0.36; 95% CI 0.27–0.48; $z = 7.03$, $P < 0.001$).
 - While pembrolizumab monotherapy failed to demonstrate significant improvement in PFS (HRpem/chemo, 0.65; 95% CI 0.40–1.04; $z = 1.82$, $P = 0.069$)
 - In terms of OS, both pembrolizumab plus chemotherapy (HRpem+ chemo/chemo, 0.51; 95% CI 0.35–0.72; $z = 3.71$, $P < 0.001$) and pembrolizumab monotherapy (HRpem/chemo, 0.67; 95% CI 0.56–0.80; $z = 4.57$, $P < 0.001$) significantly decreased the risk of death compared with chemotherapy.
- Indirect meta-analysis
- The results indicated that patients treated with pembrolizumab plus chemotherapy had better clinical outcomes including ORR (RRpem + chemo/pem 1.62, 95% CI 1.18–2.23; $P = 0.003$) and PFS (HRpem + chemo/pem 0.55, 95% CI 0.32–0.97; $P = 0.037$) than those treated with pembrolizumab alone. However, there was only a trend towards improved OS with the three-drug combination therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the addition of chemotherapy to pembrolizumab as first-line treatment further improves the outcomes of patients with advanced NSCLC and a PD-L1 TPS of at least 50%. With proved survival benefit, manageable toxicities and avoidance of PD-L1-based patient selection, clinicians could prefer pembrolizumab plus chemotherapy in patients without contraindications, especially for those with high tumor burden.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Kim R et al. 2019 [36] & Liu Y et al. 2019 [48].
- Unklar Anteil metastasierte Patienten

3.4 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [60].

Lung cancer: diagnosis and management

- This guideline replaces CG121.
- This guideline is the basis of QS17.

Siehe auch: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [56]; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [55]; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [62]; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [57]; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [61].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17).

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- NICE initially produced guidance on the diagnosis and treatment of lung cancer in February 2005, which was substantially updated and replaced in 2011 and has since been partially updated in March 2019. However pleural interventions were not included in either update, and so the recommendations below on pleural effusion date back to development of the original guideline in February 2005.
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018.

LoE

- trifft nicht zu (sief sonstige methodische Hinweise)

GoR

- To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

The guideline committee discussed the review questions and the need for clinical guidance in this area [note: systemic anti-cancer therapy] and agreed that instead of updating the chemotherapy for NSCLC recommendations (2005 recommendations 1.4.40 – 1.4.43) the guideline update should develop an algorithm outlining the treatment pathway for systemic anti-cancer therapy treatments. This algorithm would provide a clear overview and contextualisation of systemic anti-cancer therapy treatments.

In March 2019, we reviewed the evidence and made new recommendations on:

- intrathoracic lymph node assessment
- brain imaging for people with non-small-cell lung cancer
- radical radiotherapy (including stereotactic ablative radiotherapy [SABR]) for people with non-small-cell lung cancer
- chemoradiotherapy and surgery for people with stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer
- thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation for people with small-cell lung cancer

We checked this guideline in June 2019. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

Updates-Kennzeichnung:

- These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].
- Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

Non-Squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV

EGFR-TK mutation

- 1.4.45 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation:
 - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on afatinib [54], erlotinib [58] and gefitinib [59].
(...)
 - if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy [65], [66]

ALK gene rearrangement

- 1.4.46 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the anaplastic lymphoma kinase-positive gene rearrangement:
 - for first-line systemic treatment, see the NICE technology appraisal guidance on crizotinib, ceritinib and alectinib [55], [56], [57]
(...)

- if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy [65], [66]

PDL1≥50% and no gene mutation or fusion protein

- 1.4.47 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at 50% or above and who have no gene mutation or fusion protein:
 - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab [63] and pembrolizumab combination [64]
 - (...)
 - if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy [65], [66]

ROS1 positive

- 1.4.48 For guidance on treatment for stage IIIB and IV ROS1-positive non-squamous NSCLC:
 - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on crizotinib. [57]
 - if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy

No gene mutation or fusion protein and PD-L1<50%

- 1.4.49 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people who do not have a gene mutation, fusion protein or biomarker:
 - see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab combination [64] and pemetrexed with cisplatin or offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy.
 - if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance after pemetrexed and pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy [65], [66]

Squamous non-small-cell lung cancer

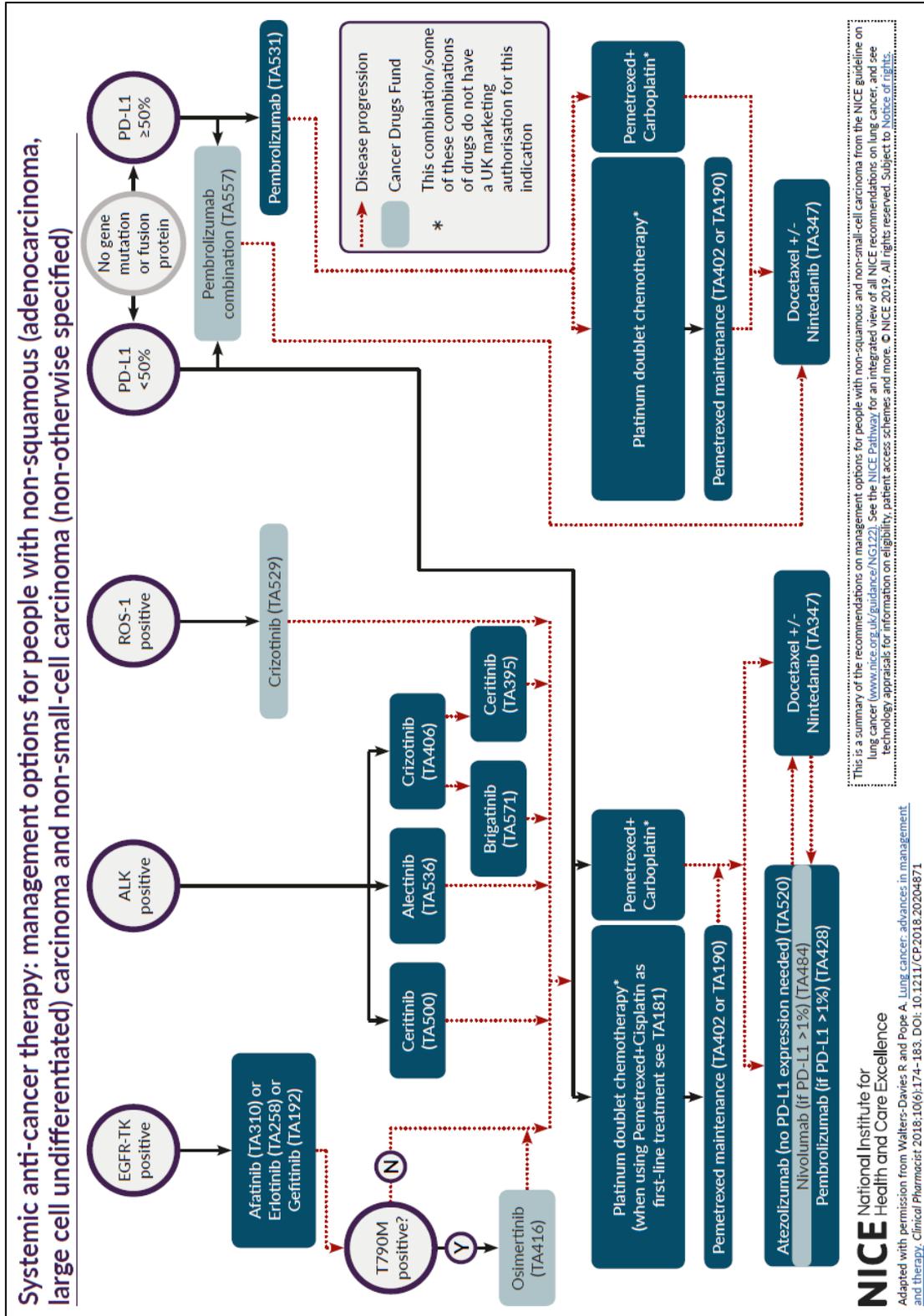
PDL1≥50%

- 1.4.50 For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at or above 50%:
 - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab [63]

PDL1<50%

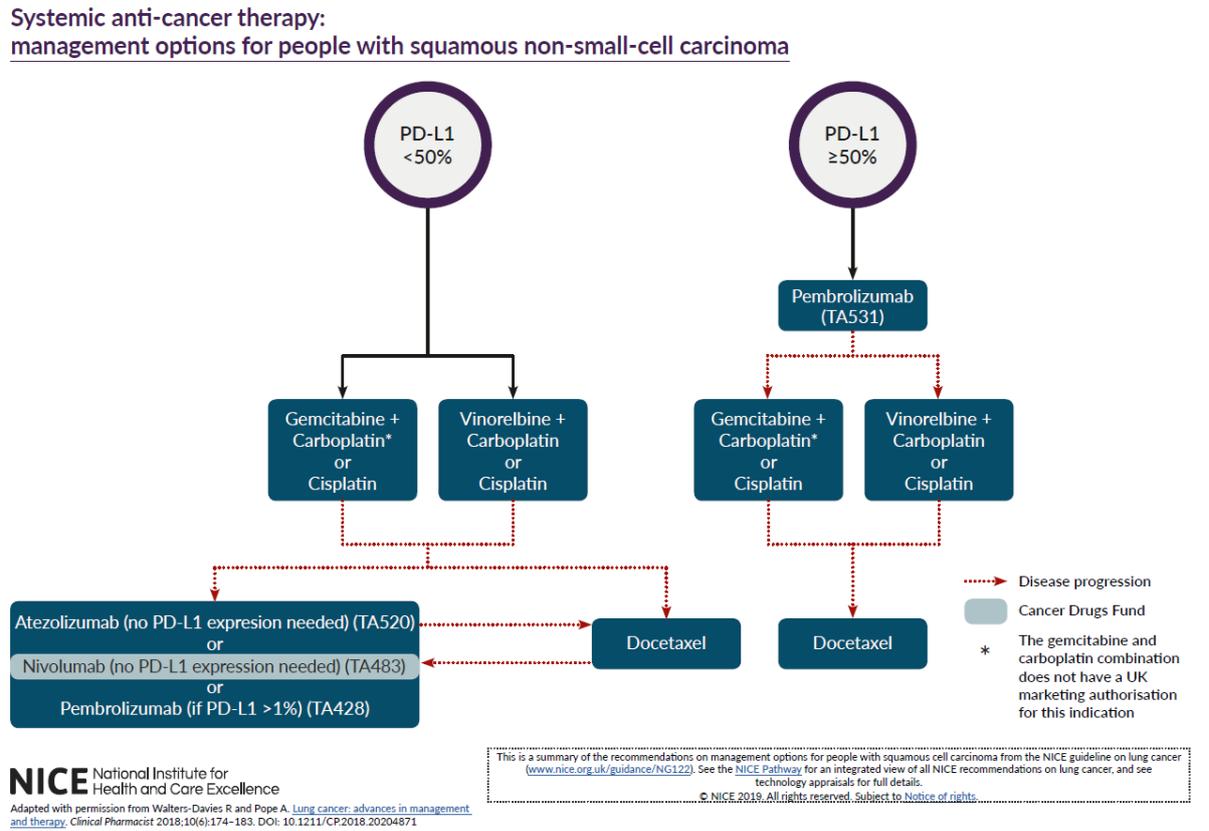
- 1.4.51 For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 below 50%:
 - for initial treatment, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin^[6] or carboplatin.

Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer (non-squamous)



Squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV

Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer (squamous)



Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [41].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (AWMF-Registernr. 020-007)

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [40].

Fragestellung

Von der Steuergruppe wurden für die Aktualisierung der Leitlinie die folgenden Themen priorisiert:

- ...
- Therapie des NSCLC im Stadium IV
- ...

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Originalversion von 2010

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 1. Aktualisierung für den Zeitraum 2013-2018

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/O, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

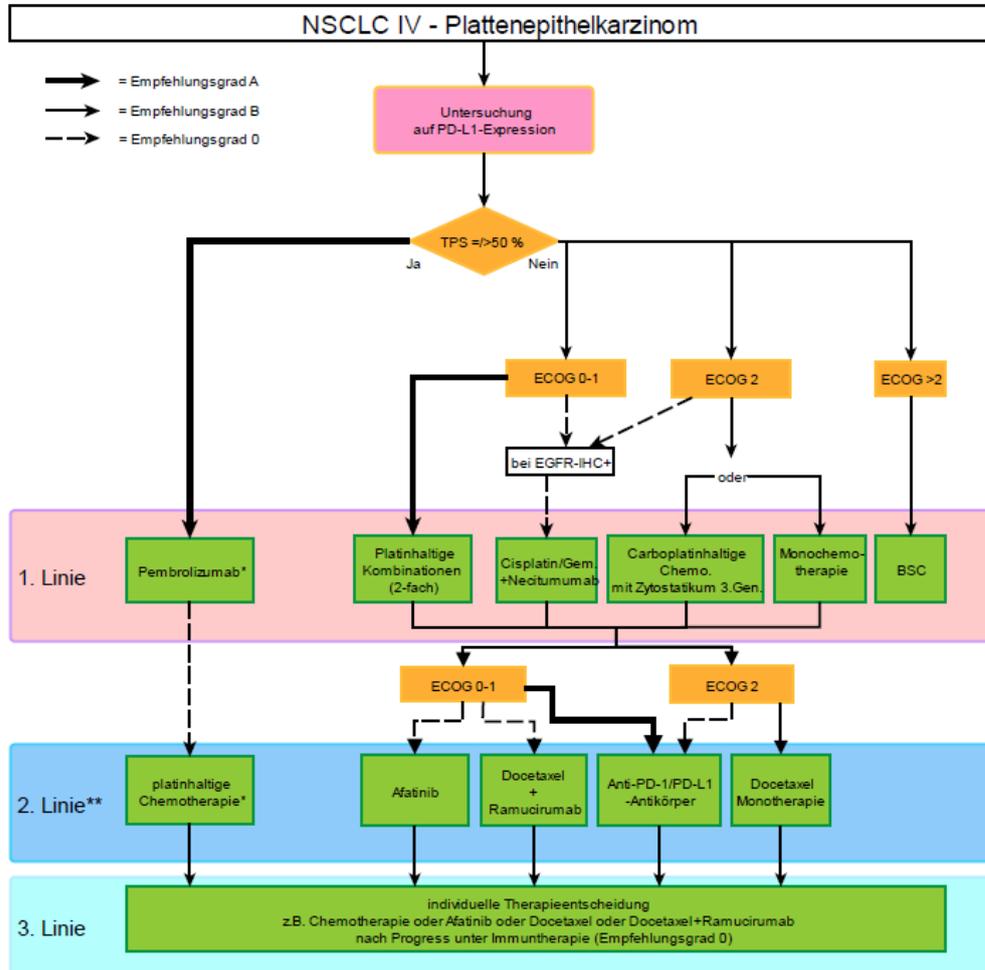
Sonstige methodische Hinweise (Zitat aus dem Leitlinienreport):

Unter dem Stichwort „Personalisierte Therapie“ oder „Stratifizierende Therapie“ hatten sich die Prinzipien insbesondere der Chemotherapie im metastasierten Stadium tiefgreifend geändert. Dieses galt in 2013 insbesondere für die Erstlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EGFR-Mutation sowie für die Zweitlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EML4-ALK-Translokation. Ein weiterer Aspekt der Chemotherapie im metastasierten Stadium des NSCLC mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen war die sog. Erhaltungstherapie: nach Abschluss der Erstlinienchemotherapie kann durch die sich sofort anschließende Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib oder dem Zytostatikum Pemetrexed eine Verlängerung des Progressionfreien Überlebens (PSF) – allerdings nicht der Gesamtüberlebenszeit – erreicht werden.

Im Zuge des Aktualisierungsprozesses wurde weitere neue Arzneimittel für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen. Dies machte weitere Diskussionen der Therapieempfehlungen notwendig.

Empfehlungen

Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



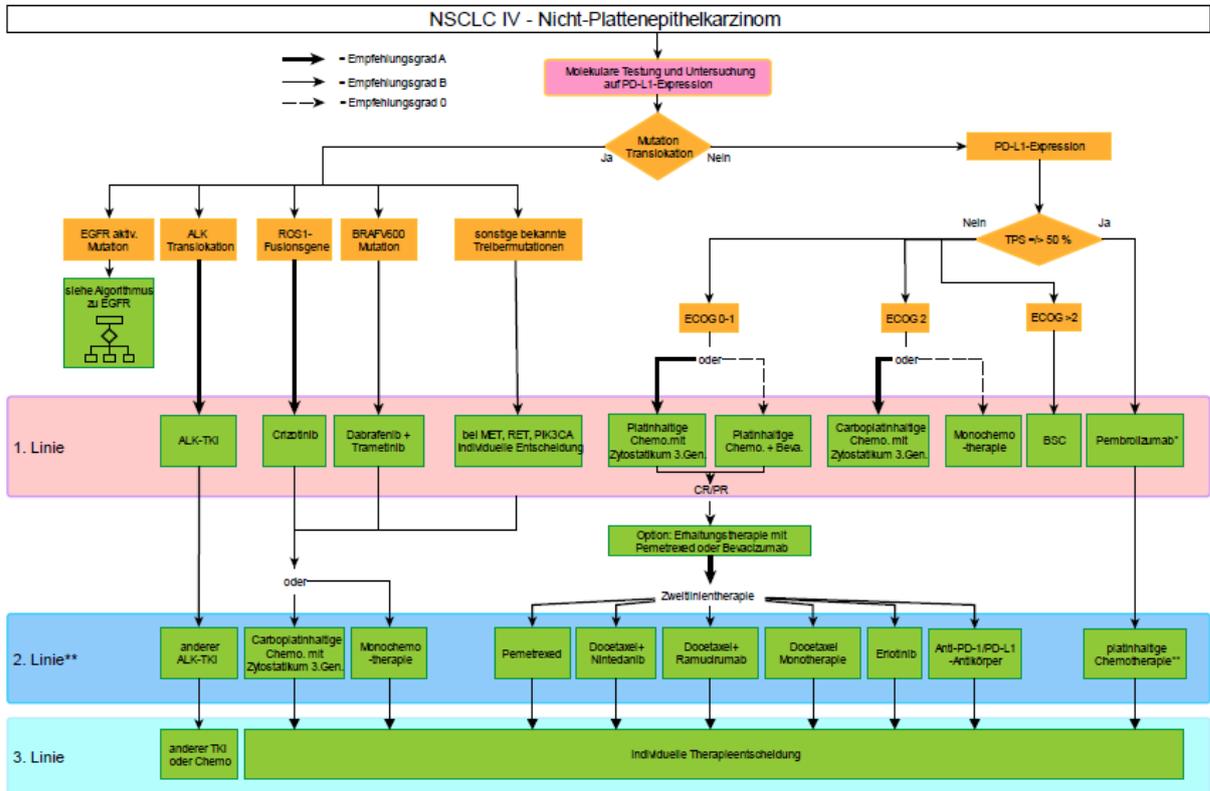
Legende:

* Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien einer Erstlinien-Chemotherapie

** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführte Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.

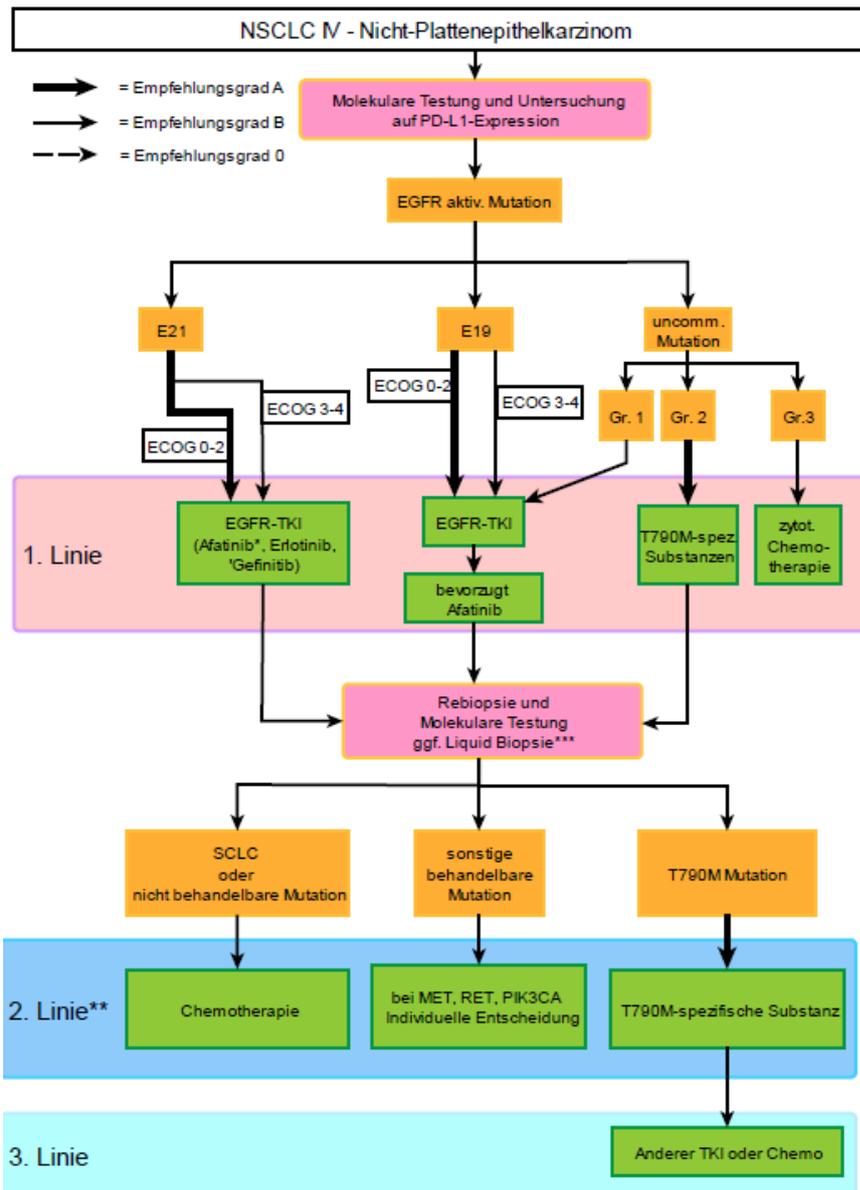
BSC Best Supportiv Care

Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Platteneithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



* Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien einer Erstlinien-Chemotherapie
 ** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist.
 Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.
 BSC Best Supportiv Care
 CR komplette Remission
 PR partielle Remission

Abbildung 14: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms mit EGFR aktivierenden Mutationen im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



Legende:

- * Afatinib zeigte in einer Phase-II-Studie eine signifikant erhöhte ORR gegenüber Gefitinib (Lux-7-Studie)
- ** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführte Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen
- *** Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann.
Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und negativer Biopsie in Bezug auf T790M.
Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und wenn eine Gewebe-Rebiopsie nicht zur Verfügung steht.

Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$

8.6.2.1. Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$		
8.66.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Therapie-naiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [773]	
	Konsensstärke:	

8.6.2.2. Patienten mit PD-L1-Expression von $<50\%$ und ECOG 0-1		
8.67.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [774-783]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.68.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	In der Erstlinienchemotherapie sollen 4-6 Zyklen gegeben werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur : [784][660][659]	
	Konsensstärke: 80%	

8.69.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [770, 787-791]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.70.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Necitumumab angeboten werden. Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [798-800]	
	Konsensstärke: 96 %	

Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 2

8.71.	Evidenzbasiertes Statement	2018
Level of Evidence 1a	Auch beim NSCLC ECOG 2 sind die Therapieziele der palliativen (nicht kurativen) Therapie (ohne therapierbare Mutationen/Translokationen) Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumoransprechen und Überlebensverlängerung). Diese Therapieziele können mit einer palliativen Chemotherapie, zusätzlich zu best supportive care erreicht werden.	
	Quellen :[804, 805]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.72.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z.B. Carbo/Pacli oder Carbo/Pem angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	Quellen : [804]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.73.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

Stellenwert von Erhaltungstherapien

8.74.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit nicht-plattenepitheliale Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand kann bei Ansprechen auf die und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (switch maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [820]	
	Konsensstärke: 93%	

8.75.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand sollte bei Ansprechen auf die Cis/Pem-Chemotherapie und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (continuation maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [805, 821-824]	
	Konsensstärke: 88%	

8.76.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Plattenepithelkarzinom, sollte nach Erstlinienchemotherapie keine Erhaltungstherapie angeboten werden. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind Patienten, die Necitumumab in der Erstlinientherapie erhalten haben.	
Level of Evidence 4	Literatur: [771]	
	Konsensstärke: 100%	

Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

8.90.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation soll bei Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI abgeboten werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [850-862]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.91.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [859]	
	Konsensstärke: 88 %	

8.92.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3-4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

8.92.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3-4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

8.93.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppe 1 sollten TKI angeboten werden. Die Datenlage spricht für den bevorzugten Einsatz von Afatinib.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [861]	
	Konsensstärke: 89 %	

8.94.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppen 2 sollen T790M spezifische Substanzen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [863]	
	Konsensstärke: 89 %	

8.95.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Patienten mit seltenen EGF-R Tumormutationen der Gruppe 3 sollten - bis zur Verfügbarkeit von spezifischen Substanzen - wie EGFR-Wildtyp-Patienten behandelt werden.	
	Konsensstärke: 92 %	

8.96.	Evidenzbasiertes Statement	2018
Level of Evidence 2	Eine Erstlinientherapie mit Erlotinib und Bevacizumab bei EGFR-mutierten Patienten wurde in einer kleinen japanischen Studie untersucht. Aktuell kann nicht beurteilt werden, ob diese Kombinationstherapie für ein größeres Patientenkollektiv z.B. auch bei Kaukasiern in Frage kommt.	
	Literatur: [869]	
	Konsensstärke: 89 %	

Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation oder weiteren bekannten Treibermutationen (ECOG 0-4)

8.100.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [849, 871]	
	Konsensstärke: 100 %	

Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

8.105.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [880]	
	Konsensstärke: 100 %	

Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation

8.107.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [880]	
	Konsensstärke: 100 %	

Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

Neben den aktivierenden EGFR-Mutationen, ALK- sowie ROS1-Fusionen und und BRAF V600-Mutationen gibt es weitere zielgerichtet behandelbare Treibermutationen beim NSCLC. Die Evidenz ist hier jedoch noch nicht ausreichend, um Empfehlungen für eine Erstlinienbehandlung auszusprechen. Für einen Teil dieser Treibermutationen zeigen Ergebnisse aus frühen klinischen Studien (Phase I und II) im Vergleich zur Rezidivtherapie bessere Ergebnisse für die Ansprechrate, das PFS und das Toxizitätsprofil.

8.108.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF V600 Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z.B. für BRAF-V600 Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und RET-Fusionen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der molekularen Pathologie soll dadurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inkl. Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.	
	Konsensstärke: 92 %	

Hintergrund

RET-Fusionen finden sich in ca. 1% der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge. Ansprechen auf RET-Inhibitoren wurde kasuistisch beschrieben (Vandetanib: [886]; Cabozantinib: [887]). Ergebnisse laufender prospektiver Studien in dieser Subgruppe mit RET-Inhibitoren stehen noch aus.

886. Gautschi, O., et al., A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion treated with vandetanib. J Thorac Oncol, 2013. 8(5): p. e43-4.

887. Drilon, A., et al., Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov, 2013. 3(6): p. 630-5.

Department of Health, 2017 [53].

National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG), National Clinical Guideline No. 16

Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

(...) Clinical question 2.6.4: In patients with advanced/stage IV NSCLC what is the effectiveness of **first-line therapy** and is there any evidence that particular regimens or drugs are more effective or less toxic than others?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (ohne Patientenvertretung);
- Standardisierter Umgang mit Interessenkonflikten beschrieben aber nicht offengelegt und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse nicht erwähnt und externes Begutachtungsverfahren (Patientinnen und Patienten, Interessenvertretungen, internationale Fachleute) dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature was updated prior to publication, made a complete review and rewrite of the medical oncology section in July 2016 necessary

LoE/GoR

- SIGN grading system 1999-2012
- B: A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.

Empfehlungen

Clinical question 2.6.4: In patients with advanced/stage IV NSCLC what is the effectiveness of first-line chemotherapy and is there any evidence that particular regimens or drugs are more effective or less toxic than others?

Effectiveness of first-line targeted therapy

A Cochrane review (Greenhalgh et al., 2016) and a phase III trial (Solomon et al., 2014) addressed the effectiveness of first-line targeted therapy in patients with advanced NSCLC. The Guideline Development Group highlighted this as a rapidly evolving area of research.

Recommendation 2.6.4.1	Grade	
Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy In patients with a good performance status (PS) (i.e. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV NSCLC, a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC).	A	
Recommendation 2.6.4.2	Grade	
Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy In patients with stage IV NSCLC and a good performance status, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful.	A	
Recommendation 2.6.4.3	Grade	
Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by histological type of NSCLC.	B	
Recommendation 2.6.4.4	Grade	
Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy Bevacizumab plus platinum-based chemotherapy may be considered an option in carefully selected patients with advanced NSCLC. Risks and benefits should be discussed with patients before decision making.	B	
Recommendation 2.6.4.5	Grade	
Effectiveness of first-line targeted therapy First-line single agent EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) should be offered to patients with sensitising EGFR mutation positive NSCLC. Adding combination chemotherapy to TKI confers no benefit and should not be used.	A	
Recommendation 2.6.4.6	Grade	Resource implication:
Effectiveness of first-line targeted therapy Crizotinib should be considered as first-line therapy in patients with ALK positive NSCLC tumours.	B	Crizotinib is licensed for this indication in the Republic of Ireland but is not currently reimbursed. The HSE reimbursement application is expected to be submitted in 2017.
Good practice point Ensure patients are offered participation in a clinical trial when available and appropriate.		
Good practice point Patients should be referred for assessment by the palliative care service.		

Referenzen aus Leitlinien

Greenhalgh, J., et al. 2016. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev, Cd010383.

Solomon, B. J., et al. 2014. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med, 371, 2167-77.

Maintenancetherapy:

	<p>2.6.5.1 In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression and have a preserved performance status after 4-6 cycles of platinum-based therapy, treatment with maintenance pemetrexed is suggested.</p>	(B)
	<p>2.6.5.2 In patients with stage IV NSCLC, switch maintenance therapy with chemotherapy agents other than pemetrexed has not demonstrated an improvement in overall survival and is not recommended.</p>	(B)
	<p>2.6.5.3 In patients with stage IV NSCLC who do not experience disease progression after 4-6 cycles of platinum-based double agent chemotherapy, there is insufficient evidence to recommend maintenance therapy with erlotinib.</p>	(B)

Hanna N et al., 2017 [29].

Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Update

Siehe auch: Masters GA et al., 2015 [52].

Fragestellung

For patients with stage IV NSCLC in certain histologic or molecular subgroups (including EGFR, EGFR-positive T790M, ALK, ROS1, PD-L1/PD-1), what is the most effective first-line therapy?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2015 (Masters GA, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update)

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- February 2014 to December 2016

LoE

Rating	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect.

Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better

GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of

First-Line Treatment for Patients

Recommendations

First-Line Treatment for Patients

- Patients with non-squamous cell carcinoma without a tumor *EGFR*-sensitizing mutation or *ALK* or *ROS1* gene rearrangement and with a performance status (PS) of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):
 - With high PD-L1 expression (tumor proportion score [TPS] \geq 50%) and no contraindications, single-agent pembrolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - With low PD-L1 expression (TPS < 50%), a variety of combination cytotoxic chemotherapies (with or without bevacizumab if patients are receiving carboplatin and paclitaxel) are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non-platinum based [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]).
 - There is insufficient evidence to recommend bevacizumab in combination with pemetrexed plus carboplatin.
 - Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, or immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.
 - With PS of 2, combination or single-agent therapy or palliative care alone may be used (chemotherapy [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]; palliative care [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong]).
- Patients with squamous cell carcinoma without a tumor *EGFR*-sensitizing mutation or *ALK* or *ROS1* gene rearrangement and with a PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):
 - With high PD-L1 expression (TPS \geq 50%) and no contraindications, single-agent pembrolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - With low PD-L1 expression (TPS < 50%), a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non-platinum based [Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak]).
 - Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, or immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.

- With PS of 2, combination or single-agent therapy or palliative care alone may be used (chemotherapy [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]; palliative care [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong]).
- With squamous NSCLC treated with cisplatin and gemcitabine, the Panel neither recommends for nor recommends against the addition of necitumumab to chemotherapy.
- With sensitizing *EGFR* mutations, afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for each).
- With *ALK* gene rearrangements, crizotinib is recommended (Evidence quality: strong; Strength of recommendation: high).
- With *ROS1* rearrangement, crizotinib is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

Ellis PM et al., 2016 [7].

Cancer Care Ontario (CCO)

Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

Clinical Question A5: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with *ALK* gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2010 (Originalversion von 2009), "guideline based on content from the ASCO" (siehe oben)

- Gremium aus Onkologie, Radiologie, Chirurgie (ohne Patientenvertretung);
- Interessenkonflikte dargelegt und finanzielle Unabhängigkeit nicht erklärt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Ableitung der Empfehlung und Konsensusprozesse nicht beschrieben und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 1996 Present (February 16, 2016)

LoE

- nach Cochrane Risk of Bias Tool (low, high, unclear ...)

GoR

- nach ASCO (siehe oben) durch Formulierung abgebildet

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- für den Adaptationsprozess der ASCO-LL fehlt die systematische Suche und Auswahl von Quelleitlinien, eine Bewertung mit AGREE liegt vor: „The Working Group considered the guideline to be of high quality because the rigour of development domain, which assesses the methodological quality of the guideline, was well above 50%.“

Empfehlungen

Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy?

Recommendation A1.a

For patients with Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 0 or 1, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.

Implementation Considerations for Recommendation A1.a

Nonplatinum doublet chemotherapy is currently not funded in Ontario.

Recommendation A1.b

Because there is no cure for patients with stage IIIB/IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.

Implementation Considerations for Recommendation A1.b

This will require additional resources from the Ontario government to implement early integration of palliative care.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with non-squamous (NSCC), negative or unknown epidermal growth factor receptor (EGFR)- sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A2

For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:

- Cisplatin-based combinations
 - Cisplatin plus docetaxel
 - Cisplatin plus paclitaxel
 - Cisplatin plus pemetrexed
 - Cisplatin plus vinorelbine
 - *Cisplatin plus gemcitabine*
- Carboplatin-based combinations
 - Carboplatin plus albumin-bound (nab) -paclitaxel
 - Carboplatin plus paclitaxel
 - Carboplatin plus pemetrexed
 - Carboplatin plus docetaxel
 - *Carboplatin plus gemcitabine*
- Nonplatinum doublets

Key Evidence from ASCO for Recommendation A2

This recommendation was supported by high-quality evidence for cisplatin-based and carboplatin-based combination therapies and intermediate-quality evidence for therapies with nonplatinum doublets from ASCO's reviews [1,5]. ASCO's systematic reviews found that two-drug combinations were superior to single-agent therapy for OS. Also, platinum-based two-drug combinations were slightly superior to nonplatinum combinations for OS, and cisplatin was slightly superior to carboplatin for survival. Individual patient decisions should reflect the balance among improved survival, increased toxicity, and patient preference.

Interpretation of Evidence for Recommendation A2

The Working Group agreed with the interpretation of the evidence provided by ASCO, except the Working Group wanted to add the cisplatin plus gemcitabine and carboplatin and gemcitabine combinations as acceptable options. The evidence for platinum-based chemotherapy plus gemcitabine that was included in ASCO's review was conflicting [1]. Scagliotti et al. [6] found inferior efficacy with cisplatin plus gemcitabine compared with cisplatin plus pemetrexed for patients with NSCC, and Gronberg et al. [7] found no difference in efficacy according to histology for patients who received carboplatin plus gemcitabine compared with carboplatin plus pemetrexed. Based on the lack of consistency, the Working Group decided not to exclude platinum-based chemotherapies combined with gemcitabine as options.

Implementation Considerations for Recommendation A2

Nonplatinum doublets will be a funding gap for Ontario.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?

Recommendation A2.a.1

For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with squamous cell carcinoma (SCC) histologic type, clinically significant hemoptysis, a *known bleeding disorder*, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. *Caution should be exercised in patients with brain metastases.* Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.

Key Evidence from ASCO for Recommendation A2.a.1

This recommendation was supported by intermediate quality evidence from one large phase III randomized controlled trial (RCT) from ASCO's systematic review, which reported a statistically significant increase in OS when bevacizumab was added to carboplatin plus paclitaxel in first-line therapy for patients meeting the above criteria [1,8]. These criteria were chosen to exclude patients with a potential increased risk of toxicity associated with the addition of bevacizumab. Subgroup analysis also suggested that the elderly population maybe at increased risk for adverse events with no improvement in OS. The trial also excluded patients with hemorrhagic disorders as well as patients with central nervous system metastases due to risk of bleeding [8]. However, one retrospective study found that bevacizumab may be safe and effective in patients with brain metastases, especially in patients with small lesions that are less likely to hemorrhage [9]. However, the authors do suggest that bevacizumab should be used with caution in these patients. A more recent trial published after the search cut-off date of the ASCO review, found that carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab and maintenance bevacizumab compared with carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed had similar progression-free survival (PFS) and grade IV toxicity [10].

Interpretation of Evidence for Recommendation A2.a.1

The Working Group agreed with the interpretation of the evidence, but wanted to add any known bleeding disorder as a contraindication since patients with hemorrhagic disorders were excluded. Furthermore, low-quality data from one study suggested that bevacizumab may be effective in patients with brain metastases; therefore, the Working Group recommended caution when prescribing bevacizumab to patients with brain metastases. The Working Group also wanted to add another treatment strategy in response to the recently published trial by Zinner et al. (2015) [10].

Implementation Considerations for Recommendation A2.a.1

There is no funding for bevacizumab in Ontario.

Recommendation A2.a.2

There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status?

Recommendation A2.b

In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2.

Clinical Question A3

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with SCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A3

Patients with the characteristics listed in Clinical Question A3 and with SCC histology should be offered the following options:

- Cisplatin-based combinations
 - Cisplatin plus docetaxel
 - Cisplatin plus gemcitabine
 - Cisplatin plus paclitaxel
 - Cisplatin plus vinorelbine
- Carboplatin-based combinations
 - Carboplatin plus gemcitabine
 - Carboplatin plus paclitaxel
 - Carboplatin plus nab-paclitaxel
 - Carboplatin plus docetaxel
- Nonplatinum doublets

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, SCC, and PS 2?

Recommendation A3.a

In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3.a.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with an EGFR-sensitizing mutation and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A4

If patients have stage IIIB/IV NSCLC and a sensitizing *EGFR* mutation, first-line afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A5

If patients have stage IIIB/IV NSCLC and *ALK* rearrangements, first-line crizotinib is recommended.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with *ROS1* rearrangement, no ALK gene rearrangement, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A6

If patients have stage IIIB/IV NSCLC with *ROS1* rearrangement, single-agent crizotinib is recommended, because it has shown some results indicating improved response rate and duration of response.

Implementation Considerations for Recommendation A6

There is no funding to test for *ROS1* and no funding for crizotinib for this indication in Ontario.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and large-cell neuroendocrine carcinoma?

Recommendation A7

Patients with large-cell neuroendocrine carcinoma may receive the same treatment as other patients with NSCC or treatment with etoposide in platinum combinations.

What is the optimal treatment for patients with stable disease or response after four cycles of cytotoxic chemotherapy?

Recommendation A9
<p>This clinical question was covered by the recent PEBC 7-22 guideline [2]. The recommendations from this guideline are as follows:</p> <p>Maintenance therapy is recommended as an option for therapy as described below:</p> <ul style="list-style-type: none">• Maintenance therapy with pemetrexed should be considered an option for patients with non-squamous NSCLC. Maintenance therapy with pemetrexed is not recommended for patients with squamous NSCLC.• Maintenance therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) may be considered an option. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib. Any decision should be made in conjunction with discussion with the patient.• There is insufficient evidence to recommend docetaxel or gemcitabine as maintenance chemotherapies.• In patients who elect to have a break following first-line therapy, second-line therapy should be considered at the time of progression. <p><i>Qualifying statements</i></p> <ul style="list-style-type: none">• These recommendations apply both to patients who previously received pemetrexed- or non-pemetrexed-containing platinum-doublet chemotherapy.• Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compared these two agents as maintenance therapy. However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the OS advantage was modest for both agents.• The recommendation for EGFR TKIs applies to both <i>EGFR</i> mutation-positive and wild-type patients.• Since the cut-off date of the review of the literature, a notification has been released by Health Canada based on the results of the IUNO trial [3,4]. While the results are not available in the public domain, Health Canada has recommended that EGFR TKI maintenance therapy should not be used in patients with EGFR wild-type advanced NSCLC [3].• In patients receiving maintenance bevacizumab, it is unclear whether the addition of maintenance pemetrexed improves OS.
Key Evidence for Recommendation A9
Readers should refer to the PEBC 7-22 guideline for additional information [2].
Interpretation of Evidence for Recommendation A9
Readers should refer to the PEBC 7-22 guideline for additional information [2].

Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [2].

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

In a project commissioned by Cancer Australia (CA), CCA undertook to develop a sustainable web-based wiki platform with revised guidelines for the treatment of lung cancer as the first topic.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The small Management Committee appointed in 2009 is responsible to oversee the guidelines revision project. The Management Committee is responsible for the overall management and strategic leadership of the guidelines review process.
- The Management Committee proposed lead authors for each included clinical question.
- The Management Committee agreed to use Cancer Council Australia's Cancer Guidelines Wiki Platform and approach to develop the guidelines. The Wiki Platform is web-based and supports all processes of guidelines development, such as the literature search, critical appraisal, data extraction, evidence assessment and summary processes, as well as content and recommendation development, online consultation, review and web publication.
- Steps in preparing clinical practice guidelines
 1. Develop a structured clinical question in PICO format
 2. Search for existing relevant guidelines and SR answering the clinical question
 3. Perform systematic review process (systematic review protocol and systematic literature search strategy for each PICO question; Body evidence table of all included literature)
 4. Summarise the relevant data
 5. Assess the body of evidence and formulate recommendations
 6. Write the content narrative
- Funding: The revised Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer are developed by Cancer Council Australia. No external funding has been received.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

LoE

- NHMRC Evidence Hierarchy (Siehe Anhang Abbildung 3)

GoR

Component of Recommendation	Recommendation Grade			
	A Excellent	B Good	C Satisfactory	D Poor
Volume of evidence 1**	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a systematic review/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/systematic reviews with a high risk of bias
Consistency 2**	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
Clinical impact	very large	substantial	moderate	slight or restricted
Generalisability	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population ³	population/s studied in body of evidence different to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

Table 3. Overall recommendation grades

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

Sonstige methodische Hinweise

- Da diese Leitlinie die Empfehlungen erst im Jahr 2015 getroffen hat, wird die zugrundeliegende Literatur aufgeführt.

Empfehlungen - Stage IV inoperable NSCLC

What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4], [5]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		A
✓ Practice point?		
<p>The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

The first piece of evidence to establish a standard of practice was the meta-analysis of randomised trials until 1992 evaluating chemotherapy for non-Small Cell Lung Cancer by the Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Data from eight trials (N = 778) evaluating best supportive care versus best supportive care and cisplatin based chemotherapy showed a clear survival benefit in favour of chemotherapy with a hazard ratio of 0.73 (P<0.0001), or 27% reduction in the risk of death. This is equivalent to an absolute improvement in survival of 10% at one year, improving survival from 15% to 25%.

It is important to note that empirical chemotherapy has only been formally evaluated in "fit" patients. Patient performance status (PS) has conventionally been used to standardise and quantify cancer patient's general well-being and activities of daily life. The simplest of such scores in widespread use is the ECOG/WHO/ZUBROD score.^[3]

By Convention, "fit" patients have a low PS and in most chemotherapy trials, the predominant patient group included is that with PS 0 or 1, with a minority being PS 2 or greater (referred to as poor performance status and described separately in the section below). Furthermore, chemotherapy trials have usually only included patients with adequate organ function and excluded patients with medically unstable co-morbidities and uncontrolled brain metastases. The median age of patients on chemotherapy trials is also lower than the median of the Australian lung cancer population.

A large number of randomised controlled studies and subsequent meta-analyses have been reported addressing questions such as, which platinum agent is best (carboplatin versus cisplatin)?; which new agent paired with a platinum agent is best (often referred to as "third generation (3G)" regimens)?; is monotherapy with new ("3G") agents as effective as platinum combination therapy?; are three chemotherapy agents ("triplet regimens") better than two ("doublet regimens")?; are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens?; what is the optimal duration of chemotherapy?; and is chemotherapy and a "biologic" or "targeted" therapy superior to chemotherapy alone?

Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
In patients with high tumour burden and symptoms from stage IV NSCLC cisplatin based chemotherapy may be used in preference to carboplatin for the purpose of inducing a response, however, this benefit may be offset by its greater risk of toxicity. Last reviewed September 2017		B
✓ Practice point?		
The choice of cisplatin versus carboplatin in a given patient may consider the balance between perceived benefit (in tumour response) versus known toxicity, whilst considering patient preferences. Last reviewed September 2017		

Three meta-analyses have addressed the question of whether carboplatin based chemotherapy is as effective as cisplatin based,^{[1][2][3]} which collectively confirm that cisplatin based regimens are associated with a slightly higher response rate than carboplatin regimens, with no definite survival difference. The first meta-analysis by Hotta et al, evaluated 2948 patients from eight randomised controlled trials (RCTs) from 1990-2004.^[1] Cisplatin-based chemotherapy produced a higher response rate (RR), but overall survival (OS) was not significantly different.^[1] The second, by Ardizzoni et al, was an individual patient data meta-analysis of 2968 patients from nine RCTs from 1990 to 2004. This study found that objective RR was higher for patients treated with cisplatin than for patients treated with carboplatin (30% versus 24%, respectively; Odds ratio (OR) = 1.37; 95% CI = 1.16 to 1.61; P <.001).^[2] There was no overall difference in mortality, however, as in the Jiang meta-analysis, a subset analysis of survival in five trials evaluating "new" agents (gemcitabine, docetaxel, paclitaxel and vinorelbine) found OS with carboplatin slightly inferior to cisplatin (hazard ratio (HR) = 1.12; 95% CI = 1.01 to 1.23).^[2] Cisplatin-based chemotherapy was associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia was more frequent during carboplatin-based chemotherapy.^[2] Jiang et al, evaluated published data from 6906 patients from 18 RCTs from 1990-2006.^[3] This study confirmed the findings of Hotta and Ardizzoni with regard to RR in favour of cisplatin, however it did not find any survival difference in eight studies evaluating the new agents above.^[3]

A more recent Cochrane review of cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs found that no survival difference, slightly higher response rates to cisplatin in the overall analysis, but that trials using paclitaxel or gemcitabine had equivalent response rates for cisplatin or carboplatin.^[4]

The question of whether to use cisplatin versus carboplatin is of lower significance today especially given the new information arguing in favour of selecting specific treatments for greater benefit by histology and the presence of activating gene mutations.

Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is superior to cisplatin/gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology. Last reviewed September 2017	II	[5]
In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology. Last reviewed September 2017	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC. Last reviewed September 2017	A
+ Evidence-based recommendation?	Grade
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology. Last reviewed September 2017	B
+ Evidence-based recommendation?	Grade
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. Last reviewed September 2017	B
✓ Practice point?	
The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. Last reviewed September 2017	

Several meta-analyses and numerous RCTS have evaluated this question either as their primary endpoint or as part of secondary analyses. New agents making up so – called “third generation” regimens include gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and irinotecan.^{[1][2][3][4]}

Baggstrom et al, meta-analysed results from twelve RCTs from 1994 – 2004 (n= 3995 patients) comparing response rate (RR) and overall survival (OS) with 3G combination regimens including platinum-based compounds with second generation (2G) platinum-based regimens.^[1] The estimated absolute risk difference (RD) in RR in favour of 3G regimens was 12% (95% CI: 10 -15%), corresponding to a number need to treat (NNT) of eight for one patient to benefit.^[1] Owing to a high degree of heterogeneity across the studies, analysis of OS could not be undertaken.

Grossi et al, evaluated the relative impact of different 3G drugs (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel) on the activity of first-line chemotherapy in advanced NSCLC by considering RR and progressive disease (PD), in 45 RCTs (N = 11,867 patients).^[3] They found the odds of obtaining an objective response to treatment similar across the different regimens. Different rates of disease control were observed, with gemcitabine chemotherapy associated with a significant 14% lower risk for immediate progression, whereas patients receiving paclitaxel-based treatment appear to be at a higher risk for having PD as their best response.^[3] However, OS was not assessed in this meta-analysis.

Gao et al, examined whether platinum plus gemcitabine or vinorelbine are equally effective in the treatment of advanced NSCLC.^[2] This publication only meta-analysis evaluated nine RCTs involving 2186 patients, and found that no differences in RR or one-year OS.^[2] Vinorelbine plus platinum regimens led to more frequent grade 3 or 4 neutropaenia, nephrotoxicity, constipation and phlebitis while gemcitabine plus platinum chemotherapy was associated with more grade 3 or 4 thrombocytopenia.^[2]

These meta-analyses collectively confirm better RR with 3G regimens compared with 2G but with differing toxicity profiles across the regimens and uncertainty or no difference in OS. A RCT of 1155 patients, evaluating four commonly used 3G platinum based regimens (vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and gemcitabine) similarly failed to demonstrate superiority (in OS and RR) of one regimen over another although toxicity differences were observed.^[4]

In the setting of first-line empirical chemotherapy, the study by Scagliotti et al compared the effectiveness of cisplatin and pemetrexed to cisplatin and gemcitabine in a RCT of 1,725 patients.^[5] This study confirmed non-inferiority of cisplatin/pemetrexed compared with cisplatin/gemcitabine for the overall population, but also confirmed (in pre-planned analyses), superiority of cisplatin/pemetrexed for OS compared with cisplatin/gemcitabine in patients with non-SCC histology (HR 0.81, 95% CI 0.70 - 0.94), with median OS 12.6 versus 10.9 months for adenocarcinoma histology (n = 847, and 10.4 versus 6.7 months for large cell carcinoma (n = 153)).^[5] Conversely, in patients with SCC, there was a significant improvement in survival with cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/pemetrexed (n = 473; median OS 10.8 versus 9.4 months, respectively, HR 1.23 (95% CI 1.00 – 1.51, p = 0.05)). For cisplatin/pemetrexed, rates of grade 3/4 neutropaenia, anaemia, and thrombocytopenia (p = 0.001); febrile neutropaenia (p = 0.002); and alopecia (p = 0.001) were significantly lower, whereas grade 3 or 4 nausea (p = 0.004) was more common.

Gronberg et al compared carboplatin/pemetrexed to carboplatin/gemcitabine in a RCT of 436 patients with the primary endpoint of health-related quality of life.^[6] Compliance with completion of health-related QOL questionnaires was 87%. There were no significant differences for the primary health-related QOL endpoints, or in OS between the two treatment arms (pemetrexed/carboplatin, 7.3 months; gemcitabine/carboplatin, 7.0 months; P=0.63). Multivariate analyses and interaction tests did not reveal any significant associations between histology and survival. As in the Scagliotti study, rates of Grade 3/4 haematologic toxicity were less with carboplatin/pemetrexed.^[6]

Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [4]
3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care. Last reviewed September 2017	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective. Last reviewed September 2017		A
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. Last reviewed September 2017		A

A meta-analysis by Hotta et al, examined the question of how treatment with single agent 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and irinotecan) compares with the same agent and a platinum agent.^[1] This meta-analysis evaluated 2374 patients from eight RCTs between 1994 – 2003. A greater than two-fold higher overall response rate (RR) was seen with platinum combination than the new agent alone [odds ratio = 2.32; 95% CI 1.68–3.20]. Platinum-based doublet therapy was associated with a 13% prolongation of overall survival (OS) (HR = 0.87; 95% CI = 0.80–0.94, P <0.001).^[1] Despite significant increases in the frequencies of various toxicities in patients receiving platinum-based doublets, no significant difference in treatment-related mortality was observed.^[1]

Baggstrom et al in their meta-analysis examined the effectiveness of 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine) as first-line monotherapy compared with best supportive care in five RCTs of 1029 patients from 1996 – 2000.^[2] One trial used 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin as the control arm. RR for the 3G regimens ranged from 12-20%. One-year survival favored the 3G agents over best supportive care with a summary absolute risk difference of 7% (95% CI: 2 - 12%). They calculated that the NNT for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.

Delbaldo et al examined the effectiveness of two-drug platinum combination chemotherapy compared with single agent therapy.^{[3][4]} This study evaluated 7175 patients from 29 RCTs but also included studies using older agents such as etoposide, vindesine and mitomycin C, as well as the modern 3G agents previously listed. Some of the studies included used a non-platinum combination in the comparator arm. Two-drug combination therapy was found to have a higher RR (OR, 0.42; 95% CI 0.37-0.47; p <.001). The absolute benefit was 13%, which corresponds to a two-fold increase in RR from 13% with a single-agent regimen to 26% with a doublet regimen.^[4] The benefit was higher when the control arm was an older drug (OR, 0.35) than when it was a newer drug (OR, 0.52) (P=.001). Two-drug combination therapy was associated with a significant increase in one-year survival (OR, 0.80; 95% CI, 0.70-0.91; P<.001)^[4] The absolute benefit was 5%, which corresponds to an increase in one-year survival from 30% with a single agent regimen to 35% with a doublet regimen. The benefit was higher when the control arm was an older drug than newer drug for both one-year survival rate (p=.03) and median survival (p=.007).^[4]

Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. Last reviewed September 2017	I	[1]
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities. Last reviewed September 2017	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity. Last reviewed September 2017		A

Delbaldo et al also examined the effectiveness of three-drug combination chemotherapy compared with two-drug combination chemotherapy.^[1] This study evaluated 4814 patients from 28 RCTs. Adding a third drug to a doublet regimen was associated with a significantly increased response rate (RR) (OR, 0.66; 95%CI, 0.58-0.75; p <.001).^[1] The absolute benefit was 8%, which corresponds to an increase in tumour RR from 23% (doublet regimen) to 31% (triplet regimen).^[1] There was no difference in RR whether the doublet regimens contained older or newer (3G) drugs (p=0.33). Adding a third drug to a doublet regimen did not improve one-year survival (OR, 1.01;95% CI, 0.85-1.21; P=0.88) and there was no significant difference according to the type of control regimens used (older drugs versus newer (3G) drugs) for both one-year survival rate (p =.28) and median survival (p =.36).^[1] However, grade 3/4 toxicity was more common in triplet regimens than in doublet regimens with ORs ranging from 1.4 to 2.9, except for neurological, renal, auditory and gastrointestinal toxic effects.^[1]

Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopenia than non-platinum combination therapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations. Last reviewed September 2017	I	[3]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. Last reviewed September 2017		B

D'Addario et al evaluated this question in a meta-analysis of 7633 patients from 37 RCTs between 1983 and 2002.^[1] Platinum-based therapy was associated with a 62% increase in the odds ratio (OR) for response rate (RR) (OR, 1.62; 95% CI, 1.46–1.8; P < .0001). The one-year overall survival (OS) was increased by 5% with platinum-based regimens (34% versus 29%; OR, 1.21; 95% CI, 1.09 to 1.35; P = .0003).^[1] However, no statistically significant increase in one-year survival was found when platinum therapies were compared to 3G –based combination regimens (OR, 1.11; 95% CI, 0.96 to 1.28; P = .17).^[1] The toxicity of platinum-based regimens was significantly higher for hematologic toxicity, nephrotoxicity, and nausea and vomiting, but not for neurotoxicity, febrile neutropenia rate, or toxic death rate.^[1]

Rajeswaran et al also evaluated this question in a meta-analysis of 4920 patients from 17 RCTs.^[2] Platinum based doublet regimens were associated with a slightly higher one-year survival (RR = 1.08, 95% CI 1.01–1.16, p = 0.03), a greater response rate (RR = 1.11, 95% CI 1.02–1.21, p = 0.02), but with a higher risk of anaemia, nausea, and neurotoxicity.^[2] Cisplatin-based doublet regimens improved one-year survival (RR = 1.16, 95% CI 1.06–1.27, p = 0.001), complete response (RR = 2.29, 95% CI 1.08–4.88, p = 0.03), and partial response (RR = 1.19, 95% CI 1.07–1.32, p = 0.002), but with an increased risk of anaemia, neutropenia, neurotoxicity and nausea.^[2] Conversely, carboplatin based doublet regimens did not increase one-year survival (RR = 0.95, 95% CI 0.85–1.07, p = 0.43). However, although carboplatin-based doublet regimens were associated with higher risk of anaemia and thrombocytopenia, there was no increased nausea and/or vomiting.^[2]

Li et al compared the activity, efficacy, and toxicity of gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in 2186 patients with untreated advanced NSCLC from four RCTs.^[3] A significant difference in RR favouring gemcitabine plus paclitaxel over carboplatin-based doublets was observed [OR = 1.20; 95% CI 1.02–1.42; P = 0.03], whereas the trend toward an improved one-year OS was not significant (OR = 1.07; 95% CI = 0.91–1.26; P = 0.41).^[3] An increased risk of grade 3/4 toxicities for patients receiving carboplatin-based chemotherapy was demonstrated.^[3]

What is the optimal duration of first-line chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>Extending the duration of first-line combination chemotherapy beyond four cycles of chemotherapy, in non-progressive patients, improves progression free survival but not overall survival, and at the expense of increased toxicity and potentially reduced quality of life.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[2], [1]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>First-line combination chemotherapy should in most cases be stopped at disease progression or after four cycles in patients with advanced NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		B
✓ Practice point?		
<p>The duration of first-line chemotherapy in a given patient in practice may be based on the benefit being obtained in terms of tumour response, the desire to delay tumour progression and improve or maintain quality of life balanced against treatment toxicity. In practice maximum benefit from first-line chemotherapy has usually been obtained by four cycles of treatment.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

By convention, many clinical trials evaluating chemotherapy in stage IV NSCLC capped treatment to a maximum of six cycles, often being limited due to toxicity. Efficacy assessments usually occurred after the second or third chemotherapy cycle at six to eight weekly intervals. Although several small randomised controlled trials (RCTs) have been conducted addressing the question of duration of treatment, there is a great deal of heterogeneity in the design of these studies in terms of the treatment regimens used, the scheduling and duration of chemotherapy being explored. Two systematic reviews have attempted to address the optimal duration of chemotherapy^{[1][2]}.

The study by Soon et al was designed to determine the effects of extending chemotherapy beyond a standard number of cycles. It evaluated 3,027 patients from 13 RCTs comparing a defined number of cycles with continuation of the same chemotherapy until disease progression, a larger defined number of cycles of identical chemotherapy, RCTs comparing a defined number of cycles of identical initial chemotherapy followed by additional cycles of an alternative chemotherapy.^[1]

The key findings were that extending chemotherapy appeared to significantly improve progression free survival (PFS; HR 0.75; 95% CI: 0.69 - 0.81; p < .00001) whereas the effect on overall survival (OS) was modest and less certain (HR, 0.92; 95% CI: 0.86 - 0.99; P < .03).^[1] Subgroup analysis revealed that the effects on PFS were greater for trials extending chemotherapy with 3G regimens rather than older regimens (P < .003).^[1] Extending chemotherapy was associated with more frequent adverse events in all trials where it was reported and impaired health related quality of life (QOL) in two of seven trials.^[1]

The study by Lima et al was designed to determine the effects of continuing first-line chemotherapy. It evaluated 1559 patients from seven RCTs (included in the Soon meta-analysis) comparing different durations of first-line treatment of advanced NSCLC^[2]. Treatment for more than four cycles was not associated with a decrease in mortality relative to shorter treatment (HR = 0.97; 95% CI = 0.84 - 1.11; P = 0.65)^[2]. Patients receiving more chemotherapy had significant longer progression-free survival (HR = .75; 95% CI = 0.60 – 0.85; P < 0.0001) than the group with shorter duration of treatment, but there was no difference in response rate (RR) and longer treatment was associated with more severe leucopaenia, although non-haematological toxicities were not significantly increased^[2].

The study by Lima et al more closely addressed the question of duration of first line chemotherapy, whereas the study by Soon et al, focused on whether more chemotherapy is better than a fixed amount. It, however, contains a more

heterogeneous mix of studies with a greater variety of regimens, including regimens not in use (involving alkylating agents). However, the overall study findings are not changed with the inclusion of these individual studies^[1]. Both studies agree in the finding that PFS is prolonged with longer chemotherapy however, a consistent improvement in overall survival was not observed. Given the toxicity associated with standard first-line chemotherapy, it appears reasonable to stop after four cycles of treatment. Continuing the same first line treatment beyond this should be individually based and consider the evidence for continuation or switch maintenance therapy discussed in detail in the section below.

Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>In carefully selected[^] patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival.</p> <p>[^]Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis, tumours invading or abutting major blood vessels, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4], [5]
<p>In carefully selected^{**} patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected^{**} patients with non-squamous cell carcinoma.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		B

Evidence summary	Level	References
<p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[8], [9], [11], [10]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		A

Evidence summary	Level	References
In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine . Last reviewed September 2017	I	[12], [13]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival. Last reviewed September 2017		B
Evidence summary	Level	References
In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab improves overall survival at the cost of increased toxicity when added to cisplatin and gemcitabine. Last reviewed September 2017	II	[16]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab may be considered in addition to cisplatin and gemcitabine, to improve overall survival. Last reviewed September 2017		B

There have been two phase III and one phase II RCT of chemotherapy +/- bevacizumab as first-line therapy in patients with stage IV NSCLC.^{[11][2][3]} The first study, a randomised phase II study by Johnston et al showed promising activity with bevacizumab but found an unexpectedly high incidence of pulmonary haemorrhage in patients with SCC.^[3] The study by Sandler et al examined carboplatin and paclitaxel +/- bevacizumab, whilst the study by Reck et al examined cisplatin and gemcitabine +/- bevacizumab.^{[11][2]} Consequently both subsequent PIII studies excluded patients with the following: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, tumours invading or abutting major blood vessels or medically uncontrolled hypertension. The overall safety and efficacy of chemotherapy and bevacizumab has been summarised in a meta-analysis of four trials with 2101 patients by Yang et al.^[4] Bevacizumab has been studied at high dose (HD: 15 mg/kg) or low dose (LD: 7.5 mg/kg) every three weeks with chemotherapy.

Yang et al found that neither HD or LD bevacizumab improved one-year survival when added to chemotherapy.^[4] However, the addition of HD bevacizumab increased two-year overall survival (OS) (RR 1.24; 95% CI 1.04 – 1.49) and tumour response rate (RR 1.69; 95% CI 1.21-2.35).^[4] However in an independent systematic review by Botrel et al, although an OS benefit was observed with HD bevacizumab (HR 0.89, 95% CI 0.8 – 1.0, p =0.04), there was moderate statistical heterogeneity (Chi2 = 5.09, 3df, p = 0.17; I2 = 41%), making this finding less certain. Progression free survival (PFS) was improved with both LD bevacizumab (HR 0.76; 95% CI 0.64-0.90) and HD bevacizumab (HR 0.73; 95% CI 0.65-0.81).^{[4][5]} However, HD bevacizumab was associated with an increase in treatment related deaths (RR 2.07, 95% CI 1.19-3.59). Patients treated with HD bevacizumab experienced more hypertension, headaches, haemoptysis, neutropaenia and rash than patients on chemotherapy alone.^[4] In the phase III trials bevacizumab was continued if tolerated until disease progression.

In the 2nd line setting, Garon et al found that ramucirumab + docetaxel improved overall survival compared to docetaxel + placebo in patients with stage IV NSCLC.^[6] However, only 14-15% of patients in this study had previously received bevacizumab, limiting the applicability of the results.

With regard to the small molecule TKIs, Scagliotti et al reported the outcomes of their phase III RCT evaluating the efficacy and safety of sorafenib, in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients.^[7] The study was

terminated after the interim analysis concluded that the study was highly unlikely to meet its primary end point for OS. A pre-specified exploratory analysis revealed that patients with squamous cell histology had greater mortality in arm A than in arm B (HR 1.85; 95% CI 1.22 to 2.81).

Chemotherapy and anti-EGFR TKIs

Following the discovery of the first generation EGFR TKIs gefitinib and erlotinib, four first-line placebo controlled RCTs were undertaken, evaluating the efficacy of the addition of these agents to two commonly used chemotherapy regimens (carboplatin/paclitaxel and cisplatin/gemcitabine).^{[8][9][10][11]} In all four trials the addition of the EGFR TKIs, gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen did not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP) compared with chemotherapy alone.

Chemotherapy and anti-EGFR with the Mab cetuximab

The first monoclonal antibody to EGFR to enter the clinic was cetuximab. Two meta-analyses have summarised the evidence for the addition of cetuximab to standard chemotherapy, from four RCTs with 2018 patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry (IHC), two of which were phase III RCTs.^{[12][13][14][15]} Both meta-analyses concur in finding that overall survival was improved by the addition of cetuximab to chemotherapy (HR 0.87; 95%CI, 0.79–0.96; p = 0.004)^[13] and overall response rate was increased (50% increase (odds ratio (OR) = 1.48; (CI = 1.22–1.80); p < 0.0001). PFS whilst improved with the addition of cetuximab to chemotherapy was not significantly better than chemotherapy alone (HR, 0.91; 95%CI, 0.83–1.00; p = 0.06).^{[12][13]} Of the two Phase III trials, only the Pirker study which added cetuximab to cisplatin/vinorelbine was positive for survival, whilst the Lynch study, which added cetuximab to carboplatin/paclitaxel showed improved RR but not PFS or OS.^{[14][15]} The addition of cetuximab was associated with increased grade 3/4 rash and infusion reactions.^{[12][13]} In the phase III trials cetuximab was continued if tolerated until disease progression.

What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC?

✓ Practice point?

As overall quality of life does not seem to differ across the different chemotherapy regimens, the choice of chemotherapy in an individual patient may involve discussion regarding expected toxicities and the patient's preferences.

Last reviewed September 2017

Many of the aforementioned clinical trials have formally included patient rated QOL evaluation usually as a secondary endpoint. The overall effect of common chemotherapy regimens on health related QOL in NSCLC is probably best summarised in the meta-analysis by Tanvetyanon et al.^[1] This study identified 14 RCTs from 1998 – 2005 with 6665 patients to determine differences in QOL between the regimens studies. Of these, 13 trials using a validated QOL instrument were included for review. The meta-analysis found QOL reporting/analysis techniques were heterogeneous. Nine RCTs reported the rate of completed baseline assessment and compliance survivors at analysis of greater than 50%, for data synthesis.^[1] Of these, only one trial found a significant difference in QOL between the comparator arms: paclitaxel plus cisplatin was better than teniposide plus cisplatin. However, teniposide is not used in practice today. Based on this review, it seems unlikely that a major difference exists in the global QOL associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.^[1] Furthermore, the authors concluded that although the available QOL reporting formats are largely acceptable, a lack of uniformity in analysis and a poor compliance to QOL assessment made between-trial comparisons difficult.^[1]

A large single RCT of 926 patients (not included in the Tanvetyanon meta-analysis^[1]) comparing docetaxel and cisplatin (DC) or carboplatin (DCb) with cisplatin /vinorelbine (VC) also examined QOL using the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) and the general EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D).^[2] DCb and DC were superior to VC in the QoL outcomes assessed except for the difference between DC and VC in LCSS "QOL today", which was not significant.^[2]

There does not appear to be any major difference evident in the global quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.^[1]

What is the optimal first-line maintenance therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Recommendation	Grade
<p>In unselected patients with stable or responsive advanced NSCLC after four cycles of initial platinum doublet chemotherapy, “switch maintenance” therapy to an alternative agent is recommended to delay tumour progression.</p> <p>Options for delaying tumour progression in unselected patients, include erlotinib or docetaxel, whilst in patients with non-squamous cell carcinoma histology, pemetrexed or erlotinib.</p> <p>Options most proven for prolongation of survival include erlotinib or pemetrexed. In the case of patients with known EGFR-gene activating mutations treated initially with chemotherapy, switch maintenance erlotinib is recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>

What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I, II	[3] , [4] , [5] , [6] , [7] , [2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		<p>B</p>
Evidence summary	Level	References
<p>There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) .</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[8]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		<p>B</p>

✓ Practice point?

Decision-making on treatment in poor performance status patients may weigh up benefits against toxicity and patient preferences. Whilst a single agent 3G chemotherapy is an option in unselected patients, patients with known activating EGFR MTs should be considered for first line EGFR TKIs as the magnitude of benefit is greater and toxicity profile more favourable.

Last reviewed September 2017

Most studies with cytotoxic chemotherapy have been evaluated in "fit" patients, predominantly with PS 0 or 1. Patients with PS 2 are generally considered a poor prognostic group and at higher risk of toxicity, particularly from cytotoxic chemotherapy. Attempts to improve outcomes in this poor performance group population (PS 2) of patients with advanced NSCLC have been challenging with trials focused on the use of less toxic regimens or monotherapy with 3G agents or anti-EGFR TKIs.

Liu et al undertook a systematic review of phase II and II studies to examine the safety and efficacy of EGFR TKI monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status.^[1] No randomised controlled trials (RCTs) were identified. Fifteen single arm phase II studies (1425 patients) were evaluated to determine pooled estimates for RR and safety. The pooled RR (95% CI) to EGFR TKIs for unselected populations was 6% (3–8%), which compares with 9% (6–13%) reported by single-agent 3G chemotherapy trials. By summary comparison only, toxicity profiles were more favourable for the EGFR TKIs than chemotherapy. This study confirms the feasibility of treatment in the poor PS population but does not provide information on the overall benefit of such treatment.

Baggstrom et al reported a meta-analysis of five trials (n = 1029 patients) compared 3G single agents with BSC. Four of the trials included a BSC control arm, and one trial included 5-fluorouracil (5FU)/ leucovorin as the control arm.^[2] Response rates for the 3G agents ranged from 12% to 20%. One-year survival favored the 3G agents over BSC with risk difference of 7% (95% CI: 2% to 12%).^[2] The number needed to treat for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.^[2] These five trials evaluated single agent vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine.^{[3][4][5][6][7]} The study by Crawford et al of single agent vinorelbine included 50% of patients with low PS, the vinorelbine study by Gridelli et al in patients over 70 included 24% of patients with PS 2, the paclitaxel study by Ranson et al included 15% PS 2 patients, the docetaxel study by Roszkowski et al, included 20% PS 2 patients whilst the gemcitabine study by Anderson et al was mainly in low PS patients.^{[3][4][5][6][7]} The study by Anderson et al of gemcitabine versus best supportive care evaluated QOL as its primary endpoint and confirmed better QOL and reduced disease-related symptoms compared with those receiving best supportive care alone, although breathlessness was least well palliated and OS was no different.^[5] Quality of life was also in favour of paclitaxel, docetaxel and vinorelbine (versus best supportive care) in the respective studies.^{[4][6][7]}

In the second-line setting, several of the key RCTs that evaluated the efficacy of EGFR TKIs have included PS 2 or greater patients.^{[8][9][10]} Both the placebo controlled trials of gefitinib and erlotinib enrolled > 30 % of patients with PS 2, whilst the study by Kim et al comparing gefitinib to docetaxel included 11% of PS 2 patients. In the BR21 study, analysis of benefit by the PS 2 and 3 subgroups that received erlotinib versus placebo demonstrated a benefit in OS (HR 0.8; 95% CI 0.5-1.1 (PS 2); 0.4-1.3 (PS 3)), which compares with OS HR 0.7 for the overall population. (0.6-0.9).^[8] Thatcher et al, demonstrated the direction of benefit to be in favour of gefitinib over placebo in the OS analysis by sub-populations (30% of patients with PS2).^[9] In the small PS2 sub-population in the study by Kim et al comparing gefitinib with docetaxel, the direction of benefit favoured gefitinib but the confidence limits were wide.^[10] Overall, confident conclusions cannot be made for benefit from gefitinib in unselected PS 2 or more patients. However, given the magnitude of benefit observed with gefitinib in first line patients with activating EGFR gene mutations (GMT+, ,described in the section below)^[11], it would be reasonable to expect that EGFR GMT + "selected" patients may still potentially benefit from an EGFR TKI , even if of poor performance status, given the size of the observed benefit and relatively low toxicity.

What is the optimal systemic therapy regimen for elderly patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>First-line single agent vinorelbine (30 mg/m² on days one and eight, Q3 weekly) in patients over 70 years of age improves survival and reduces disease related symptoms.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[1]
<p>In patients over 70 years of age, first line single agent docetaxel 60 mg/m² (day one) compared to vinorelbine 25 mg/m² (days one and eight) every 21 days, improves response rate, progression free survival and disease related symptoms, but not overall survival and is associated with more G3/4 neutropaenia.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[2]
<p>In patients over 65 years of age, gemcitabine doublet chemotherapy improves response rate compared with single agent 3G chemotherapy, but does not improve survival and is associated with greater thrombocytopaenia.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[4]
<p>In patients over 70 years of age, first-line carboplatin/weekly paclitaxel combination improves survival compared with 3G monotherapy (weekly vinorelbine or gemcitabine) but, is associated with more neutropaenia.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Suitably fit patients over 65 years of age, can be offered first-line mono-chemotherapy with a 3G single agent (vinorelbine (25-30 mg/ m² day one, eight Q3 weekly), docetaxel (60 mg/m² day one, Q3 weekly) or gemcitabine (1150 mg/m² days one and eight, Q3 weekly).</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In elderly patients, first-line gemcitabine doublet chemotherapy is not recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In fit elderly patients, first-line carboplatin/weekly paclitaxel may be offered instead of 3G monotherapy, but at the expense of greater neutropaenia.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

The age criterion for designation of “elderly” has varied somewhat across NSCLC studies with the elderly groups commonly defined as those patients either 65 or 70 years of age or older. Several randomised controlled trials (RCTs) have been conducted within this subgroup. As a group elderly patients are considered at higher risk of treatment related toxicity, due to possible age physiologic effects on drug handling and high proportion of co-morbidities. Gridelli et al first reported findings to indicate benefit from monotherapy with vinorelbine in patients over 70, with improvement seen in OS 0.65 (95% CI = 0.45–0.93) and fewer reported lung cancer related symptoms in a RCT of 161 patients^[1] Kudoh et al, subsequently compared

docetaxel 60 mg/m² (day one) to vinorelbine 25 mg/m² (days one and eight) every 21 days for four cycles, in a RCT of 182 Japanese patients over 70 years of age.^[2] There was no statistical difference in the primary endpoint of median OS with docetaxel versus vinorelbine (14.3 months versus 9.9 months; HR 0.780; 95% CI 0.561 - 1.085; P = 0.138).^[2] However, median PFS (5.5 months versus 3.1 months; P = 0.001), RR (22.7% versus 9.9%; P = 0.019) and disease-related symptoms favoured docetaxel over vinorelbine (odds ratio, 1.86; 95% CI, 1.09 - 3.20). Docetaxel was associated with more grade 3/4 neutropaenia (82.9% for docetaxel; 69.2% for vinorelbine; P = 0.031).^[2]

Hainsworth et al, randomised 350 patients over 65 years of age to first line single-agent weekly docetaxel versus the combination of docetaxel and gemcitabine.^[3] There was no difference in OS with the combination treatment compared with single agent weekly docetaxel.^[3] Russo et al reported a literature-based meta-analysis of RCTs that compared a gemcitabine based doublet regimen with a 3G single agent in elderly patients (> 65).^[4] This meta-analysis included the study by Hainsworth et al. Four trials evaluating 1436 patients were included in the meta-analysis. A significant difference in RR was seen favouring gemcitabine doublet therapy over single 3G agents (OR 0.65; 95% CI 0.51-0.82, p < .001), whereas one-year survival rate was not significantly different (OR, 0.78; 95% CI, 0.57-1.06, P = 0.169). Only Grade 3/4 thrombocytopenia was greater with combination therapy (OR, 1.76; 95% CI, 1.12-2.76, P= 0.014).

More recently, Quoix et al reported findings from a RCT of that compared a carboplatin and paclitaxel doublet chemotherapy regimen with 3G monotherapy in 451 elderly patients (age 70-89) with advanced NSCLC.^[5] Patients were treated with carboplatin AUC 6 on day one and 90 mg/m² paclitaxel on days 1, 8, and 15 Q4 weekly or 3G monotherapy with either 25 mg/m² vinorelbine on days one and eight or 1150 mg/m² gemcitabine on days one and eight, Q3 weekly.^[5] Overall survival was in favour of the combination (median 10.3 months for doublet chemotherapy versus 6.2 months for 3G monotherapy (HR 0.64, 95% CI 0.52–0.78; p<0.0001)).^[5] Toxicity was more frequent in the doublet chemotherapy group than in the monotherapy group (neutropaenia (48.4% vs 12.4%); asthenia (10.3% versus 5.8%))^[5]

What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

- currently being updated

Facchinetti F et al., 2019 [8].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 2018

LoE/GoR

- SIGN, GRADE

Table 1. The four levels of strength of clinical recommendations.

Strength of recommendation	Meaning
Strong for	The intervention should be considered as the first treatment option (benefits are higher than risks)
Conditional for	The intervention can be considered as a possible treatment option (not sure that benefits are higher than risks)
Conditional against	The intervention should not be considered as the first treatment option; it could be considered in selected cases after discussion with the patient (not sure that risks are higher than benefits)
Strong against	The intervention should not be considered as a possible treatment option (risks are higher than benefits)

Recommendations

Table 2. Clinical recommendations developed according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) method for the treatment of oncogene-addicted advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).

Global quality of evidence according to GRADE	Clinical recommendation	Strength of the recommendation
Very low	An EGFR inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be administered as first-line treatment for patients with NSCLC harboring classic (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations ⁸⁻¹⁵	Strong for
Very low	An EGFR inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) can be considered as first-line treatment for patients with NSCLC harboring uncommon (mutations/duplications in exons 18-21) <i>EGFR</i> mutations ²⁰⁻²⁷	Conditional for
Very low	An EGFR inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should not be administered as first-line treatment for patients with NSCLC harboring <i>EGFR</i> exon 20 insertion or de novo T790M ²⁰⁻²⁷	Strong against
Very low	Osimertinib should be administered after progression during gefitinib, erlotinib or afatinib for patients with NSCLC harboring classic (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations and T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy) ³¹	Strong for
Very low	Compared to chemotherapy, crizotinib should be administered as first-line treatment for patients with NSCLC harboring an <i>ALK</i> rearrangement ³⁶	Strong for
Very low	Compared to crizotinib, alectinib should be administered as first-line treatment for patients with NSCLC harboring an <i>ALK</i> rearrangement ^{45,48}	Strong for
Very low	After progression during crizotinib, ceritinib or alectinib should be administered as second-line treatment for patients with NSCLC harboring an <i>ALK</i> rearrangement ^{38,41}	Strong for
Very low	Crizotinib should be considered as first-line treatment for patients with NSCLC harboring a <i>ROS1</i> rearrangement ^{52,53}	Strong for

Table 3. Treatment recommendations developed according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) method for the treatment of advanced/metastatic non-oncogene-addicted non-small cell lung cancer (NSCLC).

Global quality of evidence according to GRADE	Clinical recommendation	Strength of the recommendation
Low	Pembrolizumab should be administered as first-line treatment for patients with NSCLC, without <i>EGFR</i> mutations or <i>ALK</i> rearrangements, with PD-L1 expression $\geq 50\%$ ⁶¹	Strong for
Low	Maintenance therapy with pemetrexed can be considered for nonsquamous NSCLC patients with good ECOG performance status (0-1) and whose disease is not progressed during/after first-line platinum-based chemotherapy ⁹⁰⁻⁹²	Conditional for
Very low	Immunotherapy with nivolumab, atezolizumab, or pembrolizumab (the latter only if PD-L1 $\geq 1\%$) can be considered for NSCLC patients as second-line treatment after first-line chemotherapy ¹⁰⁰⁻¹⁰³	Conditional for
Very low	Nintedanib/docetaxel combination can be considered in patients with lung adenocarcinoma as second-line treatment, especially if progression after first-line chemotherapy occurs within nine months since its beginning ¹⁰⁴	Conditional for

Table 4. Treatment recommendations developed according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) method for the treatment of non-advanced/metastatic oncogene-addicted non-small cell lung cancer (NSCLC).

Quality of evidence according to SIGN	Clinical recommendation	Strength of the recommendation
A	In patients with NSCLC candidate to first-line chemotherapy, platinum-based doublets should be administered. Cisplatin should be preferred, while carboplatin should be considered as an appropriate option in case of contraindications to cisplatin. ⁷³⁻⁷⁷	Strong for
A	Based on the subgroup analysis of a single randomized study, cisplatin/pemetrexed regimen can be considered for patients with nonsquamous NSCLC, given its favorable risk/benefit profile compared to cisplatin/gemcitabine. ⁷⁹	Conditional for
A	Bevacizumab combined with a platinum-based doublet can be considered for patients with nonsquamous NSCLC, although the survival benefit has been documented only in case of carboplatin/paclitaxel association. ⁸⁰	Conditional for
A	Single-agent first-line chemotherapy should be considered in elderly, nonselected population of NSCLC. ^{81,82}	Strong for
A	Carboplatin-based first-line chemotherapy doublets can be considered in selected elderly patients with NSCLC. ⁸³⁻⁸⁶	Conditional for
A	Patients with NSCLC with ECOG performance status 2 can be candidate either to single-agent chemotherapy or to a platinum-based doublet with reduced dose, after careful clinical selection. ^{87,89}	Conditional for

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2019) am 12.10.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps*):ti,ab,kw
5	{AND #2, #3, #4}
6	nslc*:ti,ab,kw
7	{OR #1, #5, #6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from Oct 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.10.2019

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	(((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]
4	(#2 AND #3) OR #1
5	(#4) AND (((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab] or relaps*[tiab])
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-

#	Suchfrage
	analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
7	((#6) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.10.2019

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	Lung Neoplasms/*therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/*standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab] AND lung[tiab])
5	(((((((tumor[Tiab] OR tumors[Tiab] OR tumour*[Tiab] OR carcinoma*[Tiab] OR adenocarcinoma*[Tiab] OR neoplasm*[Tiab] OR sarcoma*[Tiab] OR cancer*[Tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(((#9) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Addeo A, Banna GL, Metro G, Di Maio M.** Chemotherapy in combination with immune checkpoint inhibitors for the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and literature-based meta-analysis. *Front Oncol* 2019;9:264.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
3. **Chen J, Chen J, Wu X, Shi T, Kang M.** Efficacy of targeted agents in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:4797-4803.
4. **Chen JH, Yang JL, Chou CY, Wang JY, Hung CC.** Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):9686.
5. **Chen S, Hu B, Li H.** A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:7691-7697.
6. **Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S.** Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 2019;134:127-140.
7. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT.** Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 13.10.2019]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
8. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Tumori* 2019;105(5_suppl):3-14.
9. **Fan J, Xia Z, Zhang X, Chen Y, Qian R, Liu S, et al.** The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:1105-1115.
10. **Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R.** Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2019;15(24):2857-2871.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 17. Oktober 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dacomitinib vom 17. Oktober 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 15.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3992/2019-10-17_AM-RL-XII_Dacomitinib_D-442.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) vom 19. September 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 15.10.2019]. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3956/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Ceritinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-304/2018-02-01_Geltende-Fassung_Ceritinib_nAWG_D-296.pdf.
 15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-274.pdf.
 16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. April 2019 - Duravalumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 15.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-405/2019-04-04_Geltende-Fassung_Duravalumab_D-402.pdf.
 17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. November 2015 - Afatinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-170/2015-11-05_Geltende-Fassung_Afatinib_D-163.pdf.
 18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. September 2016 - Necitumumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-227/2016-09-15_Geltende-Fassung_Necitumumab_D-221.pdf
 19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. September 2016 / 19. Oktober 2017- Osimertinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-286/2017-10-19_Geltende-Fassung_Osimertinib_D-282.pdf
 20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv, Erstlinie) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-209/2016-06-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf
 21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-261.pdf
 22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Januar 2019 –Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinientherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 15.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-377/2019-01-17_Geltende-Fassung_Osimertinib_nAWG_D-369.pdf.
 23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Dabrafenib (BRAf-

- V600 Mutation) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-289/2017-10-19_Geltende-Fassung_Dabrafenib_nAWG_D-285.pdf
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Trametinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-288/2017-10-19_Geltende-Fassung_Trametinib_nAWG_D-284.pdf
 25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. September 2019 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (platteneithelial), Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 15.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-453/2019-09-19_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-448.pdf.
 26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juni 2018 - Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-339/2018-06-21_Geltende-Fassung_Alectinib-nAWG_D-326.pdf.
 27. **Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al.** First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(5):Cd010383. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010383.pub2>.
 28. **Han S, Hong Y, Liu T, Wu N, Ye Z.** The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(18):14619-14629.
 29. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al.** Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3484-3515.
 30. **He X, Wang J, Li Y.** Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015;8:2023-2031.
 31. **Hess LM, DeLozier AM, Natanegara F, Wang X, Soldatenkova V, Brnabic A, et al.** First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018;10(12):6677-6694.
 32. **Hu J, Hu J, Liu X, Li L, Bai X.** Efficacy and toxicities of combination maintenance therapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an up-to-date meta-analysis. *Biosci Rep* 2019;39(6).
 33. **Hu X, Pu K, Feng X, Wen S, Fu X, Guo C, et al.** Role of gemcitabine and pemetrexed as maintenance therapy in advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11(3):e0149247.
 34. **Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR.** Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:56-64.
 35. **Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al.** Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(33):e11936.

36. **Kim R, Keam B, Hahn S, Ock CY, Kim M, Kim TM, et al.** First-line pembrolizumab versus pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2019;20(5):331-338.e334.
37. **Kuan FC, Kuo LT, Chen MC, Yang CT, Shi CS, Teng D, et al.** Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2015;113(10):1519-1528.
38. **Kulkarni S, Vella ET, Coakley N, Cheng S, Gregg R, Ung YC, et al.** The use of systemic treatment in the maintenance of patients with non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2016;11(7):989-1002.
39. **Lee YC, Hsieh CC, Lee YL, Li CY.** Which should be used first for alk-positive non-small-cell lung cancer: Chemotherapy or targeted therapy? A meta-analysis of five randomized trials. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(2).
40. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
41. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 13.10.2019]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
42. **Li G, Gao S, Sheng Z, Li B.** The efficacy of single-agent epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in biologically selected patients with non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of 19 randomized controlled trials. *Chemotherapy* 2016;61(4):179-189.
43. **Li J, Yuan Z, Wang Q, Fan W, Zhang G.** Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(1):e13726.
44. **Li YX, Yang JY, Xu YF, Zhang M, Zhang XP, Chen WY, et al.** A meta-analysis of the comparing of the first-generation and next-generation TKIs in the treatment of NSCLC. *Math Biosci Eng* 2019;16(5):5687-5696.
45. **Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, et al.** Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(10):9480-9488.
46. **Liu GF, Li XF, Yu SN, Miao YY, Zhang SH.** Efficacy and adverse events of five targeted agents in the treatment of advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis of nine eligible randomized controlled trials involving 5,059 patients. *J Cell Physiol* 2019;234(4):3445-3457.
47. **Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G.** First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): a systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2019;11(7):2899-2912.
48. **Liu Y, Zhou S, Du Y, Sun L, Jiang H, Zhang B, et al.** Efficacy and safety of programmed death 1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:4619-4630.

49. **Luo W, Wang Z, Tian P, Li W.** Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(10):1851-1859.
50. **Lv WW, Zhang JJ, Zhou XL, Song Z, Wei CM.** Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(23):e15806.
51. **Ma H, Tian X, Zeng XT, Zhang Y, Wang Y, Wang F, et al.** The efficacy of erlotinib versus conventional chemotherapy for advanced nonsmall-cell lung cancer: A PRISMA-compliant systematic review with meta-regression and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(2):e2495.
52. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al.** Systemic therapy for stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3488-3515.
53. **National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG).** Diagnosis, staging and treatment of patients with Lung Cancer [online]. 01.11.2017. Dublin (IRE): Department of Health; 2017. [Zugriff: 13.10.2019]. (National Clinical Guideline; Band 16). URL: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>.
54. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [online]. 06.2018. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 21.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 310). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310>.
55. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 13.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 536). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536#>.
56. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ceritinib for untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 13.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 500). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta500#>
57. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 13.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 406). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406#>.
58. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer [online]. 06.2018. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 21.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 258). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258>.
59. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [online]. 06.2018. London (GBR): NICE; 2010. [Zugriff: 21.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 192). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta192>.
60. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 03.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 13.10.2019]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
61. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 13.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 347). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated->

[locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82602612880837](https://www.nice.org.uk/guidance/ta484#)

62. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 13.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 484). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484#>
63. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 21.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 531). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>.
64. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 21.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 557). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557>.
65. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2010. [Zugriff: 21.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 190). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta190>
66. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pemetrexed maintenance treatment for non-squamous non-small-cell lung cancer after pemetrexed and cisplatin [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 21.10.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 402). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta402>.
67. **Peng TR, Wu TW.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Thorac Cancer* 2019;10(5):1176-1181.
68. **Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, et al.** Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One* 2018;13(7):e0201425.
69. **Roviello G, Zanotti L, Cappelletti MR, Gobbi A, Dester M, Paganini G, et al.** Are EGFR tyrosine kinase inhibitors effective in elderly patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer? *Clin Exp Med* 2018;18(1):15-20.
70. **Santos FN, de Castria TB, Cruz MRS, Riera R.** Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(10):Cd010463. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010463.pub2>.
71. **Shan F, Zhang B, Sun L, Xie L, Shen M, Ruan S.** The role of combination maintenance with pemetrexed and bevacizumab for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:5839081.
72. **Shen K, Cui J, Wei Y, Chen X, Liu G, Gao X, et al.** Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018;10(12):6636-6652.
73. **Sheng J, Yang YP, Yang BJ, Zhao YY, Ma YX, Hong SD, et al.** Efficacy of addition of antiangiogenic agents to taxanes-containing chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis and systemic review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(31):e1282.
74. **Sheng M, Zhao Y, Wang F, Li S, Wang X, Shou T, et al.** Targeted drugs for unselected patients with advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2016;8(1):98-115.
75. **Sheng Z, Zhang Y.** The efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: A meta-analysis of 25 RCTs. *Am J Clin Oncol* 2017;40(4):362-369.

76. **Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB.** Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2015;32(2):473.
77. **Wang Q, Huang H, Zeng X, Ma Y, Zhao X, Huang M.** Single-agent maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and Bayesian network meta-analysis of 26 randomized controlled trials. *PeerJ* 2016;4:e2550.
78. **Wang S, Yang Z, Wang Z.** Are VEGFR-TKIs effective or safe for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Oncotarget* 2015;6(20):18206-18223.
79. **Xiao HQ, Tian RH, Zhang ZH, Du KQ, Ni YM.** Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:1471-1476.
80. **Xu JL, Jin B, Ren ZH, Lou YQ, Zhou ZR, Yang QZ, et al.** Chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0131278.
81. **Xu W, Jin C, Dai X, Lv X.** A meta-analysis of erlotinib versus docetaxel for advanced nonsmall-cell lung cancer with poor prognosis. *Indian J Cancer* 2015;52 Suppl 1:e12-16.
82. **Yan H, Li H, Li Q, Zhao P, Wang W, Cao B.** the efficacy of synchronous combination of chemotherapy and EGFR TKIs for the first-line treatment of nsclc: a systematic analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0135829.
83. **Yan H, Li Q, Wang W, Zhen H, Cao B.** Systems assessment of intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs versus chemotherapy or EGFR TKIs alone in advanced NSCLC patients. *Sci Rep* 2015;5:15355.
84. **Zhang H, Chen J, Liu T, Dang J, Li G.** First-line treatments in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(10):e0223530.
85. **Zhang M, Guo H, Zhao S, Wang Y, Yang M, Yu J, et al.** Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in combination with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2016;7(26):39823-39833.
86. **Zhao S, Gao F, Zhang Y, Zhang Z, Zhang L.** Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018;142(8):1676-1688.
87. **Zhao X, Feng Z, Wang G, Pang H, Wang M.** Ceritinib alone for crizotinib-naive versus crizotinib-pretreated for management of anaplastic lymphoma kinase-rearrangement non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Clin Lung Cancer* 2018;19(6):e945-e956.
88. **Zhao Y, Liu J, Cai X, Pan Z, Liu J, Yin W, et al.** Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 2019;367:l5460.
89. **Zhou Y, Chen C, Zhang X, Fu S, Xue C, Ma Y, et al.** Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):155.
90. **Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al.** First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):120.

Anhang

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group 	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

Abbildung 2: NHMRC Evidence Hierarchy (Australian Government Cancer Council Australia)