



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und

Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination
mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie):

Vom 5. Oktober 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	50
4.	Verfahrensablauf	50
5.	Beschluss	52
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	87
B.	Bewertungsverfahren	109
1.	Bewertungsgrundlagen	109
2.	Bewertungsentscheidung	109
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	109
2.2	Nutzenbewertung	109
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	110
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	111
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	116
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	117

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	117
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	119
5.1	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH.....	119
5.2	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	140
5.3	Stellungnahme: Eisai GmbH.....	150
5.4	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	162
5.5	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	170
5.6	Stellungnahme: Amgen GmbH.....	173
5.7	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	185
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	202
5.9	Stellungnahme AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.....	216
D.	Anlagen	233
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	233
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	247

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 die 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 Durvalumab (Imfinzi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. Januar 2023 hat Durvalumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der Zeitpunkt für die Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung bestimmt sich in dem vorliegenden neuen Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen“ aufgrund des zeitlich späteren erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels mit dem Wirkstoff Tremelimumab (in dieser Sonderkonstellation) nicht nach dem Zeitpunkt der Zulassung des neuen

Anwendungsgebietes des Arzneimittels mit dem Wirkstoff Durvalumab (5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 2 Verfo). Der Einsatz von Durvalumab im neuen Anwendungsgebiet ist in Kombination mit dem Wirkstoff Tremelimumab zugelassen und setzt damit auch die Zulassung des Arzneimittels Tremelimumab AstraZeneca mit dem Wirkstoff Tremelimumab im Anwendungsgebiet und dessen erstmaliges Inverkehrbringen voraus. Aus diesem Grund bestimmt sich der Zeitpunkt für die Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung nach Zulassung des notwendigen Kombinationspartners mit dem Wirkstoff Tremelimumab auf den Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels Tremelimumab AstraZeneca mit dem Wirkstoff Tremelimumab gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 1 Verfo am 1. April 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Durvalumab mit dem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Tremelimumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelliges Lungenkarzinoms (NSCLC), eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Durvalumab 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 Durvalumab 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 Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.10.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierte Chemotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

- b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierte Chemotherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

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 (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz

4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Eine molekular stratifizierte Therapie bei ALK-Translokationen und EGFR-Mutationen wird bereits durch das Anwendungsgebiet ausgeschlossen.

Bezogen auf den Zulassungsstatus zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen stehen grundsätzlich die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin und die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Tremelimumab zur Verfügung.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Cemiplimab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 20. Januar 2022)
- Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie; Beschlüsse vom 2. April 2020 und 19. November 2021)
- Ipilimumab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Nivolumab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie; Beschlüsse vom 3. August 2017 und 19. September 2019)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

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

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ und eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (POA) vor.

Unter 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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Vom G-BA wird in Bezug auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung 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 differenziert:

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in \geq 50 % der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab.

Auch in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird als Behandlungsstandard die Monotherapie mit einem ICI benannt. Hierbei wird auf signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben bei geringeren Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie abgestellt. Die AkdÄ verweist zusätzlich auf die Versorgungspraxis, wo sich die Therapie mit ICI durchgesetzt hat.

In der schriftlichen Äußerung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Platin-haltigen Chemotherapie als Alternative zu den ICI-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hoher Tumorlast bzw. rasches Tumorstadium angesehen. Auch in aktuellen Leitlinien werden Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie empfohlen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unterschieden. In aktuellen Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 empfohlen. Aus der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht ebenfalls hervor, dass die Behandlungsauswahl durch zusätzliche Parameter beeinflusst wird. Dazu werden insbesondere der Allgemeinzustand und die Komorbidität gezählt.

Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoption steht zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.

In der Gesamtschau werden vom G-BA auf Basis der aktuellen Evidenzlage für diese Patientengruppe Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab jeweils als Monotherapie sowie die Kombinationstherapien Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination

mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen werden in den aktuellen Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorhistologie formuliert.

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab, Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen. Dies wird unterstützt durch die schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die auf den Überlebensvorteil dieser Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinweisen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoption steht die Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.

Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von < 50 % angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen zugelassen. In aktuellen Leitlinien wird die Monotherapie mit Atezolizumab entsprechend der Zulassung sowie unabhängig vom ECOG PS empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der aktuellen Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen. Laut der schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monochemotherapie. Zusätzlich wird ausgeführt, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, diese Unterschiede allerdings nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten gezeigt wurden. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit werden die beiden Platinderivate von den Fachgesellschaften als äquieffektiv bezeichnet. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter

den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. 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).

Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) sowie die Kombinationstherapien aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC); Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie POSEIDON auf der Seite von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE024 sowie KEYNOTE042 auf der Seite von Pembrolizumab als Monotherapie ein.

Beschreibung der Studie POSEIDON

Die Studie POSEIDON ist eine offene randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC (Stadium IV) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression aufwiesen. Eine Voraussetzung für den Studieneinschluss war ein Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) \leq 1. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, für die eine Möglichkeit einer kurativen Operation oder Bestrahlung bestand oder die eine vorangegangene Chemotherapie oder andere systemische Therapien für das metastasierte NSCLC erhalten hatten.

Insgesamt wurden 1 013 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach PD-L1-Status (\geq 50 %, < 50 %), Krankheitsstadium (IVA, IVB) und Tumorphistologie (platteneithelial, nicht platteneithelial) im Verhältnis 1:1:1 entweder einer Behandlung mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (N = 338), Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (N = 338) oder platinbasierter Chemotherapie (N = 337) zugeteilt. Für Patientenpopulation a) sind nur die Arme Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression \geq 50 % relevant (101 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 97 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm). Eine Erweiterungskohorte in China wurde bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Sowohl im relevanten Interventionsarm als auch im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) behandelt. Abweichungen ergaben sich hinsichtlich der gemäß Studienprotokoll erlaubten erneuten Gabe von Durvalumab als Monotherapie gefolgt von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (Re-Treatment) nach Krankheitsprogression.

Im Vergleichsarm wurde die platinbasierte Chemotherapie 4 bis 6 Zyklen nach ärztlichem Ermessen verabreicht. Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren in

beiden Armen für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin und bei plattenepitheliale NSCLC Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin. Unabhängig von der Tumorphistologie konnte zudem nab-Paclitaxel + Carboplatin verabreicht werden. Die Wahl erfolgte patientenindividuell vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt. Eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie konnte nach ärztlichem Ermessen bei Patientinnen und Patienten, die Pemetrexed als Chemotherapie erhalten haben und keine Krankheitsprogression hatten, ab Zyklus 5 alle 4 Wochen im Interventionsarm und alle 3 oder 4 Wochen im Vergleichsarm durchgeführt werden.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Abbruchkriteriums. Unter bestimmten Voraussetzungen war im Interventionsarm, wie bereits beschrieben, eine Behandlung über die Progression hinaus möglich (Re-Treatment).

Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Studie POSEIDON liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 12.03.2021: präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens, Analysen zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität
- 2. Datenschnitt 25.10.2021: Analysen zu UEs, Abbruch wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- 3. Datenschnitt 11.03.2022: Analysen zum Gesamtüberleben und SUEs

Der präspezifizierte 1. Datenschnitt vom 12.03.2021 wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis der Daten aus dem Dossier ist unklar, ob die beiden weiteren Datenschnitte vorab geplant waren oder welche konkreten Auslöser es für diese nachträglichen Datenschnitte gab. Auch in der mündlichen Anhörung liefert der pharmazeutische Unternehmer diesbezüglich keine relevanten Informationen.

Beschreibung der Studie KEYNOTE-024

Die Studie KEYNOTE-024 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, die von 2014 bis 2016 in 142 Studienzentren in Nordamerika, Europa sowie Australien/Neuseeland durchgeführt wurde.

Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach Histologie (platteneithelial, nicht platteneithelial), geographischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0 vs. 1), 305 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder zu einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) randomisiert. Die Behandlungsoptionen waren: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie infrage kam. Die Wahl der Kombinationschemotherapie erfolgte vor Randomisierung patientenindividuell durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE-024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Für die Nutzenbewertung wird die 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016 herangezogen.

Beschreibung der Studie KEYNOTE-042

Die Studie KEYNOTE-042 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed, die von 2014 bis 2022 in 196 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Asien und Osteuropa durchgeführt wurde.

In die Studie wurden Erwachsene 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 war in der Studie nicht erlaubt. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), PD-L1-Expression ($\geq 50\%$ vs. 1 bis 49 %) und geografischer Region (Ostasien

vs. nicht Ostasien), 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$) umfasst 299 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm und 300 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Die Wahl der Behandlungsoption im Vergleichsarm (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) erfolgte patientenindividuell durch das ärztliche Prüfpersonal vor Randomisierung, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Behandlungsarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Carboplatin wurde bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.

Für die Nutzenbewertung wird die 2. Interimsanalyse vom 26.02.2018 herangezogen.

Zum indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit.

Bezüglich des Studiendesigns, der Patientenpopulation und des Brückenkomparators sind sich die Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 bzw. KEYNOTE-042 hinreichend ähnlich.

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 bzw. KEYNOTE-042 sind die demografischen und klinischen Charakteristika hinreichend vergleichbar. Unterschiede zeigen sich hinsichtlich des Merkmals Abstammung, wobei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer weißen Abstammung in der Studie POSEIDON verglichen mit dem Anteil in der Studie KEYNOTE-024 wesentlich niedriger ist (ca. 50 % vs. ca. 80 %). Dies ist vernachlässigbar, da als Annäherung für dieses Charakteristikum für den Endpunkt Gesamtüberleben keine relevanten Effektmodifikationen für das Merkmal Region (Europa/Nordamerika vs. Rest der Welt) in der Studie POSEIDON bzw. Hautfarbe (weiß vs. nicht weiß) in der Studie KEYNOTE-024 vorliegen. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Angaben vor.

Hinsichtlich der als Brückenkomparator eingesetzten platinbasierten Chemotherapie unterscheiden sich die Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042. Bezogen auf die Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) wurde im Vergleichsarm der Studie POSEIDON bei ca. 80 % und in der Studie KEYNOTE-024 bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten Carboplatin eingesetzt. In der Studie KEYNOTE-042 wurde ausschließlich Carboplatin verabreicht. Bezogen auf die Chemotherapie-Komponente erhielt der Großteil der Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Studie POSEIDON sowie KEYNOTE-024 Pemetrexed. Angaben für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042 liegen nicht vor. Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie

erhielten in den Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 hauptsächlich Gemcitabin zusätzlich zur Platinkomponente. In der Studie POSEIDON erhielten zudem ca. 5 % der Patientinnen und Patienten histologieunabhängig nab-Paclitaxel während in der Studie KEYNOTE-024 histologieübergreifend Paclitaxel (ca. 11 %) verabreicht wurde. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war in allen 3 Studien nur bei nicht plattenepithelialer Histologie vorgesehen. In der Studie POSEIDON erhielten 56 %, in der Studie KEYNOTE-024 dagegen nur 37 % dieser Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Angaben für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042 liegen nicht vor.

Zusammenfassend sind zwischen den Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 sowie KEYNOTE-042 teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika sowie der Chemotherapiekomponente des Brückenkomparators vorhanden, von denen jedoch keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie grundsätzlich infrage stellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität und Lebensqualität

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Vor dem Hintergrund einer ungleichen Abbildung der Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen werden die PRO-Daten der Studie POSEIDON als nicht verwertbar eingeschätzt. Damit liegen für die Endpunkte erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, der EQ-5D VAS und dem PGIC auf einer Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Für die Studie POSEIDON liegen für den prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da sich die Angaben zur Gesamtpopulation für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs zwischen diesem prädefinierten Datenschnitt und dem vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Datenschnitten (25.10.2021 bzw. 22.03.2022) nicht relevant voneinander unterscheiden, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) weichen die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 und dem vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Datenschnitt vom 25.10.2021 dagegen relevant voneinander ab, sodass für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten aus der Studie POSEIDON für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Es sind bei fast allen Patientinnen und Patienten der für den indirekten Vergleich bewertungsrelevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 UEs aufgetreten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs ergibt sich durch das offene Studiendesign der beiden Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 jeweils ein hohes Verzerrungspotential, sodass die Daten aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für den indirekten Vergleich geeignet sind.

PRO-CTCAE und Immunvermittelte UEs

Für die Endpunkte PRO-CTCAE sowie immunvermittelte UEs liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Tremelimumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab bei Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen liegen Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie POSEIDON mit den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und insgesamt für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede im Endpunkt SUE. Für schwere UEs (CTCAE ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens auch für Patientenpopulation b) einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie POSEIDON auf der Seite von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie und die Studie CA209-9LA auf der Seite von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ein.

Beschreibung der Studie POSEIDON

Für eine ausführliche Beschreibung der Studie POSEIDON wird auf die Patientenpopulation a) verwiesen.

Bezogen auf die Patientenpopulation b) ist für die vorliegende Nutzenbewertung die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % relevant (237 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 240 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

Beschreibung der Studie CA209-9LA

Die Studie CA209-9LA ist eine noch laufende, offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, die 2017 gestartet ist und in 103 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Europa sowie Australien durchgeführt wurde.

Es wurden Erwachsene mit plattenepithelalem und nicht plattenepithelalem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem ECOG-PS ≤ 1 unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen, zudem befanden sich 2% der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach PD-L1-Expression (≥ 1 % vs. < 1 %), Histologie des Tumors (plattenepitheliale Histologie vs. nicht plattenepitheliale Histologie) und Geschlecht (männlich vs. weiblich), 719 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 361) oder ausschließlich zu einer Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie (N = 358) randomisiert. Daten aus einer zusätzlichen Substudie aus China liegen nicht vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (262 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 235 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) relevant.

Die Behandlungsoptionen waren: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie bzw. entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie. Die Wahl der Kombinationschemotherapie erfolgte vor Randomisierung durch die Prüferin bzw. den Prüfer.

Die Anwendung der Studienmedikation entspricht in beiden Studienarmen den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation bzw. Leitlinien. Die Fachinformationen enthalten keine Angaben zur Kombination von Paclitaxel bzw. Pemetrexed mit Carboplatin. Die maximale Behandlungsdauer für Nivolumab + Ipilimumab beträgt 24 Monate.

Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer.

Primärer Endpunkt der Studie CA209-9LA war das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Nutzenbewertung wird die a priori geplante, finale Analyse zum Datenschnitt 09.03.2020 herangezogen.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit.

Die beiden Studien POSEIDON und CA209-9LA weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Die Patientenpopulationen der relevanten Teilpopulationen der beiden Studien sind mit Ausnahme des Merkmals Abstammung hinreichend ähnlich.

In der Studie POSEIDON ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer weißen Abstammung verglichen mit dem Anteil in der Studie CA209-9LA wesentlich niedriger (ca. 60 % vs. ca. 80 %). Der Anteil asiatischer Patientinnen und Patienten in der Studie POSEIDON war dabei größer verglichen mit der Studie CA209-9LA (31 % vs. 9 %). Dieser Unterschied ist dahingehend relevant, da sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie POSEIDON eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit deutlich qualitativen Unterschieden zwischen den Ergebnissen für asiatische und nicht asiatische Patientinnen und Patienten zeigt. In der Studie CA209-9LA zeigt sich dagegen keine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Abstammung.

Aus Sicht der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens spiegelt sich dieser Unterschied zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patientinnen und Patienten in der Evidenz nicht wieder.

Dennoch stellt das Merkmal Abstammung in der vorliegenden Datenkonstellation einen relevanten Effektmodifikator vor allem aufgrund der qualitativen Effektmodifikation in der Studie POSEIDON dar. Entsprechende Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes wurden von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.

In der Gesamtschau liegen somit relevante Unterschiede zwischen den beiden Studien vor, sodass der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie POSEIDON mit der Studie CA209-9LA über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.

Auf Grund relevanter Unterschiede in den Patientenpopulation der beiden Studien hinsichtlich des Merkmals Abstammung, welches in der Studie POSEIDON einen relevanten, qualitativen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt, sowie der Tatsache, dass von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, sind die vorgelegten Daten nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittels Imfinzi mit dem Wirkstoff Durvalumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Imfinzi in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt (gekürzte Fassung):

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils als Monotherapie sowie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.

Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (Studie POSEIDON) gegenüber Pembrolizumab (Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanter Unterschied.

Für Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede im Endpunkt SUE. Für schwere UEs (CTCAE ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (Studie POSEIDON) gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Studie CA209-9LA) vor.

Auf Grund relevanter Unterschiede in den Patientenpopulation der beiden Studien hinsichtlich des Merkmals Abstammung, welches in der Studie POSEIDON einen relevanten, qualitativen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt, sowie der Tatsache, dass von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, sind die vorgelegten Daten nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.

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

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

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2022 (59 700 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (43 939 bis 49 909 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV². Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-III^B befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV³. In der Summe beträgt die Anzahl 29 330 bis 33 315 Patientinnen und Patienten.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (20 937 bis 30 982 Patientinnen und Patienten).

2 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab (NSCLC), 29.06.2023

3 Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8 % - 89,7 %^{4,5}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % - 98,0 %⁵. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt bei 0,6 % - 1,2 %⁶. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion liegt bei 0,6 % - 0,9 %⁷. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ROS-Translokation liegt bei 96,3 % - 98,5 %⁵. Insgesamt liegt der Anteil von Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation, ohne BRAF-V600-Mutation, ohne RET-Fusion und ohne ROS-Translokation bei 74,9 - 85,0 % (16 893 bis 27 213 Patientinnen und Patienten).
5. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression \geq 50 % der Tumorzellen beträgt 25,9 % bis 28,9 %⁵ (4 375 bis 7 756 Patientinnen und Patienten) und einer PD-L1-Expression $<$ 50 % der Tumorzellen 71,1 % bis 74,1 %⁵ (12 011 bis 20 165 Patientinnen und Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 14 917 bis 24 029 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression \geq 50 %: 3 863 bis 6 848 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression $<$ 50 %: 10 606 bis 17 806 Patientinnen und Patienten).

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 Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Mai 2023):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2023).

Durvalumab wird in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie und histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle 4 Wochen inklusive einer fünften Dosis von Tremelimumab in Woche 16.

Bei Gabe von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab in der Induktions- und Erhaltungsphase 840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen verabreicht – zunächst in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsphase in Kombination mit Bevacizumab alle drei Wochen.

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

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

6 2. Addendum zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab (NSCLC), 31.08.2023

7 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), 11.06.2021

Bei Gabe von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab in der Induktions- und Erhaltungsphase 840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen verabreicht, wobei es in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Carboplatin alle drei Wochen und nab-Paclitaxel alle drei Wochen an Tag 1, 8 und 15 gegeben wird, auf welche die Erhaltungsphase mit der Atezolizumab-Monotherapie folgt.

Für die Anwendung von Carboplatin als Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC legt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Dosierung bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 mg/ml x min (Area Under the Curve) fest. In Kombination mit nab-Paclitaxel wird in der Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 mg/ml x min abgestellt.

Den Fachinformationen entsprechend wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert – in Kombination mit Pemetrexed stellt die Fachinformation auf eine Dosierung von 75 mg/m² ab.

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis 360 mg alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab alle 6 Wochen und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen, wobei nach 2 Zyklen Chemotherapie die Behandlung mit 360 mg Nivolumab intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab intravenös alle 6 Wochen fortgesetzt wird.

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.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie⁸</i>				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0

8 Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren bei nicht-plattenepithelialem NSCLC Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin, bei plattenepithelialem NSCLC Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin und unabhängig von der Tumorhistologie nab-Paclitaxel + Carboplatin.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12,0
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Tremelimumab	1 x an Woche 16	1	1	1,0
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monotherapien</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13,0
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>				
<i>Induktion</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
nab-Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	3	12,0 - 18,0
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0

⁹ Die Anzahl und Spannen der Zyklen der jeweiligen Erhaltungstherapien ergeben sich aus der Gesamtzahl und Spannen der jeweiligen Therapiezyklen eines ganzen Behandlungsjahres abzüglich der Anzahl und Spannen der Zyklen der jeweiligen Induktionstherapie.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie⁸</i>				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12,0
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Tremelimumab	1 x an Woche 16	1	1	1,0
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Atezolizumab-Monotherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13,0
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Erhaltungstherapie⁹				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	Oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)				
Induktion				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	3	12,0 - 18,0
Erhaltungstherapie⁹				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

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 der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁰.

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

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					
<i>Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie</i> ⁸					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	4,0	12 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4,0	12 x 25 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4,0 x 50 mg + 4,0 x 100 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12,0	24,0 x 100 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	8,0	16,0 x 200 mg + 16,0 x 1000 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	4,0	8,0 x 500 mg
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	10,0	30 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1,0	3,0 x 25 mg

¹⁰ <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	10,0	20 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapien</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	17,4	17,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	13,0	26 x 840 mg
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77 mg	77 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	2,0	2 x 450 mg + 2 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2,0	4 x 500 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	2,0	4,0 x 100 mg + 2,0 x 150 mg
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg oder 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg oder 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg oder 12,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg – 1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg – 1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg + 12,0 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg – 1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	20,1 – 22,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	11,4 – 13,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	Oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	7 – 9	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktion</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12 –	24 x 100 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
				18	36 x 100 mg
<i>Erhaltung⁹</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	20,1 – 22,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	11,4 – 13,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	7 – 9	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	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 450 mg +	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 600 mg		
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

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					
<i>Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie⁸</i>					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	4,0	12 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4,0	12 x 25 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4,0 x 50 mg + 4,0 x 100 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12,0	24,0 x 100 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	8,0	16,0 x 200 mg + 16,0 x 1000 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	4,0	8,0 x 500 mg
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	10,0	30 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1,0	3,0 x 25 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	10,0	20 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Monotherapie</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	17,4	17,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	13,0	26 x 840 mg
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77 mg	77 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	2,0	2 x 450 mg + 2 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2,0	4 x 500 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	2,0	4,0 x 100 mg + 2,0 x 150 mg
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg
	oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg + 12,0 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
<i>Erhaltungstherapie⁹</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	22,1 – 20,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	13,4 – 11,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	9 – 7	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>					
<i>Induktion</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4 x 450 mg – 6 x 600 mg + 6 x 450 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
<i>Erhaltung⁹</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	22,1 – 20,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	13,4 – 11,4	13,4 x 1200 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					11,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	9 – 7	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliales NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliales NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	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 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
<i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					17,4 x 600 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	34,8	69,6 x 200 mg + 69,6 x 1000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,5 mg – 57 mg	47,5 mg – 57 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg – 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 167,38 €	2,00 €	206,55 €	1 958,83 €
Tremelimumab 25 mg	1 IFK	2 329,58 €	2,00 €	222,43 €	2 105,15 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	2,00 €	19,84 €	407,52 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	2,00 €	10,62 €	89,73 €
Pemetrexed 500 mg	1 IFK	572,68 €	2,00 €	26,64 €	544,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 907,75 €	2,00 €	279,03 €	2 626,72 €
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4 129,23 €	2,00 €	398,62 €	3 728,61 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,33 €	2,00 €	146,43 €	1 404,90 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	397,02 €	2,00 €	36,61 €	358,41 €
Carboplatin 600mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	5 148,68 €	2,00 €	498,43 €	4 648,25 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	2,00 €	10,62 €	89,73 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	2,00 €	335,96 €	3 151,27 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €	274,27 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €	407,15 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	2,00 €	19,84 €	407,52 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	145,81 €	1 399,15 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	285,60 €	2 687,22 €
Pemetrexed 500 mg	1 IFK	572,68 €	2,00 €	26,64 €	544,04 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	1 424,56 €	2,00 €	67,07 €	1 355,49 €
Vinorelbin 10mg	1 IFK	294,01 €	2,00 €	13,42 €	278,59 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023

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/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: 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.							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	4	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1.000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	4	43,58 - 65,16 €
	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €		
Pemetrexed							
4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie)							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Dexamethason ¹¹ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	12	17,31 €
Folsäure ¹² 350 – 1 000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	84	8,68 € - 17,36 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	2	1,34 €
<i>10 Zyklen zu jeweils 28 Tagen (Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)</i>							
Dexamethason ¹¹ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	30	43,28 €
Folsäure ¹² 350 – 1.000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	281	29,04 € - 58,07 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	3	2,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Pemetrexed							
<i>2 Zyklen (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1))</i>							
Dexamethason ¹¹ 2 x 4 mg	20 x 4 mg TAB	24,61 €	2,00 €	1,05 €	21,56 €	6	21,56 €
Folsäure ¹² 350 – 1.000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	70	9,30 € - 15,50 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1.000 µg ILO	4,49 €	0,22 €	0,20 €	4,07 €	1	4,07 €
<i>17,4 Zyklen</i>							
Dexamethason ¹¹ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	75,31 €

11 Festbetrag

12 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 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Folsäure ¹² 350 – 1 000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	365	37,72 € - 75,43 €
Vitamin B12 ¹¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €
Paclitaxel							
2 Zyklen <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	2	30,42 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72	2,00€	5,53 €	16,19 €	2	16,19 €
Cimetidin ¹¹ 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	2	17,40 €
4 - 6 Zyklen <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-platteneitheliales NSCLC)</i>							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	4 - 6	30,42 €
	20 x 20 mg TAB	54,09 €	2,00 €	0,00 €	52,09 €		52,09 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00€	5,53 €	16,19 €	4 - 6	32,82 € - 48,57 €
Cimetidin ¹¹ 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	4 - 6	17,40 € - 34,80 €
17,4 Zyklen							
Dexamethason ¹¹ 2 x 20 mg	50 x 20 mg TAB	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €	17,4	81,35 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00€	5,53 €	16,19 €	17,4	112,68 €
Cimetidin ¹¹ 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	17,4	60,55 €
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert.							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	6 x 1.000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2	21,79 - 32,58 €
	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €		
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 € - 263,11 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		

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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

5.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein

anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

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 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der Einsatz von Durvalumab ist im gegenständlichen Anwendungsgebiet in Kombination mit dem Wirkstoff Tremelimumab zugelassen. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung bestimmt sich aufgrund des zeitlich späteren erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels Tremelimumab AstraZeneca mit dem Wirkstoff Tremelimumab in dieser Sonderkonstellation auf den Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels Tremelimumab AstraZeneca mit dem Wirkstoff Tremelimumab, 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 1 VerFO. Das Arzneimittel Tremelimumab AstraZeneca mit dem Wirkstoff Tremelimumab wurde am 1. April 2023 erstmalig In-Verkehr gebracht.

Am 30. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2023 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 Durvalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Mit Schreiben vom 9. August 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurde dem G-BA am 31. August 2023 sowie am 15. September 2023 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 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. September 2023 20. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie)

Vom 5. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 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 5. Oktober 2023 (BAnz AT 22.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab gemäß dem Beschluss vom 5. Oktober 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC)“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Durvalumab

Beschluss vom: 5. Oktober 2023

In Kraft getreten am: 5. Oktober 2023

BAnz AT 13.02.2024 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Januar 2023):

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

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 (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹³

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
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 Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Adjustierter indirekter Vergleich

Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie:

Studie POSEIDON: Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie; offene RCT

Studie KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie; offene RCT

Studie KEYNOTE-042: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie; offene RCT

¹³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-29 | A23-31) und den Addenda (A23-84 und G23-20) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	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>	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON (Datenschnitt 12.03.2021)	101	k. A. 69 (68,3)	97	k. A. 80 (82,5)	0,65 [0,47; 0,89]; k. A.
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	n. e. 44 (28,6)	151	n. e. [9,4; n. b.] 64 (42,4)	0,60 [0,41; 0,89]; 0,010
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018)	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
Gesamt					0,67 [0,56; 0,80] < 0,001 ^a
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab					0,97 [0,67; 1,41]; 0,873 ^c

Morbidität

Endpunkt	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d
Gesundheitszustand (PGIC)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	
Funktionskalen (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d

Nebenwirkungen

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^k
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON ^e (Datenschnitt 12.03.2021)	99	0,1 [0,1; 0,3] <i>98 (99,0)</i>	93	0,2 [0,1; 0,3] <i>88 (94,6)</i>	–
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	1,1 [0,7; 1,7] <i>148 (96,1)</i>	150	0,6 [0,4; 0,9] <i>145 (96,7)</i>	–
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^f	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON ^e (Datenschnitt 12.03.2021)	99	15,4 [7,2; n. b.] <i>47 (47,5)</i>	93	18,3 [6,8; n. b.] <i>37 (39,8)</i>	0,92 [0,59; 1,43] 0,697
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	54,1 [27,1; n.b.] <i>68 [44,2]</i>	150	65,4 [23,1; n. b.] <i>66 (44,0)</i>	1,00 [0,71; 1,41] 0,994
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^f	299	k. A.	300	k. A.	k. A.

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^k
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab					0,92 [0,53; 1,61] 0,770 ⁱ
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON ^h (Datenschnitt 12.03.2021)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich				
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	27,1 [18,1; 44,4] 82 (53,2)	150	5,9 [4,4; 9,0] 109 (72,7)	0,49 [0,36; 0,66]; < 0,001 AD: 21,2 Monate
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^f	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab					– ^j
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON ^e (Datenschnitt 12.03.2021)	99	n. e. [16,4; n. b.] 31 (31,3)	93	n. e. 16 (17,2)	1,31 [0,72; 2,50]; 0,385
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	n. e. 14 (9,1)	150	n. e. 21 (14,0)	0,60 [0,31; 1,19]; 0,144
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^e	299	k. A.	300	k. A.	k. A.

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^k
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab					-g
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^j				
Immunvermittelte UEs	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^j				
<p>a Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten berechnet</p> <p>b indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>c Berechnung des IQWiG (Effekt, KI, p-Wert)</p> <p>d Die Daten der Studie Poseidon sind nicht bewertbar aufgrund asynchroner Erhebungszeitpunkte der PRO-Daten und daraus resultierender unterschiedlicher Abbildung der Belastung der Patientinnen und Patienten; PCIG wurde ausschließlich in der Studie POSEIDON erhoben</p> <p>e Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (25.10.2021) sich nicht relevant voneinander unterscheiden oder identisch sind, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen.</p> <p>f Diese Analysen umfassen nur knapp 50 % der relevanten Teilpopulation und liegen nur getrennt nach Histologie vor.</p> <p>g Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt</p> <p>h Für den finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Bezogen auf die Gesamtpopulation weicht die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zum Datenschnitt 25.10.2021 relevant von der Anzahl der Patientinnen und Patienten im prädefinierten finalen Datenschnitt ab, sodass die Daten aus dem Dossier nicht herangezogen werden.</p> <p>i Berechnung des IQWiGs</p> <p>j Nicht durchführbar, da keine bzw. keine geeigneten Daten verfügbar sind.</p> <p>k Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = European Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD L1 = Programmed Cell Death-Ligand-1; PGIC = Patient Global Impression of Change; PRO-CTCAE = Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

- b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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 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 NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

ca. 3 860 – 6 850 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

ca. 10 610 bis 17 810 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 Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Mai 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab	23 505,96 €
+ Tremelimumab	25 261,80 €
<i>Gesamt</i>	48 767,76 €
<i>+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin + Gemcitabin, nab-Paclitaxel + Carboplatin)</i>	
<i>+ Carboplatin + Pemetrexed</i>	
Carboplatin	2 004,20 €
Pemetrexed	4 352,32 €
<i>Gesamt</i>	6 356,52 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed</i>	55 124,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	27,34 € - 36,02 €
<i>+ Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Cisplatin	456,12 €
Pemetrexed	4 352,32 €
<i>Gesamt</i>	4 808,44 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed</i>	53 576,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,02 €- 192,28 €
<i>+ Carboplatin + Gemcitabin</i>	
Carboplatin	2 004,20 €
Gemcitabin	1 852,00 €
<i>Gesamt</i>	3 856,20 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin</i>	52 623,96 €
<i>+ Cisplatin + Gemcitabin</i>	
Cisplatin	456,12 €
Gemcitabin	1 852,00 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Gesamt</i>	2 308,12 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin</i>	51 075,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 € - 156,26 €
<i>+ Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	2 004,20 €
nab-Paclitaxel	9 780,48 €
<i>Gesamt</i>	11 784,68 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	60 552,44 €
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)</i>	
Durvalumab	58 764,90 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	6 315,45 €
<i>Gesamt</i>	65 080,35 €
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>	
Durvalumab	58 764,90 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	6 315,45 €
Pemetrexed	10 880,80 €
<i>Gesamt</i>	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 €- 103,37 €
<i>Gesamtdarstellung: Durvalumab + Tremelimumab + 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie + Erhaltungstherapie</i>	
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	55 124,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	27,34 € - 36,02 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie) + Pemetrexed	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 €- 103,37 €
<i>Gesamt</i>	131 085,43 €
<i>Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	101,67 €- 139,39 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	53 576,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,02 €- 192,28 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie) + Pemetrexed	75 961,15 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 €- 103,37 €
<i>Gesamt</i>	129 537,35 €
<i>Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	236,35 €- 295,65 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	52 623,96 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
<i>Gesamt</i>	117 704,31 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	51 075,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 €- 156,26 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
<i>Gesamt</i>	116 156,23 €
<i>Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	134,68 - 156,26 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen)	60 552,44 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
<i>Gesamt</i>	125 632,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Monotherapien</i>	
Atezolizumab	64 877,81 € - 68 557,39 €
Cemiplimab	80 879,55 €
Pembrolizumab	93 515,26 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>	
Nivolumab	73 035,63 €
+ Ipilimumab	54 832,10 €
<i>Gesamt</i>	127 867,73 €
<i>Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Carboplatin	1 002,10 €
Paclitaxel	1 911,38 €
<i>Gesamt</i>	2 913,48 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	130 781,21 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	64,01 €
<i>Carboplatin + Pemetrexed</i>	
Carboplatin	1 002,10 €
Pemetrexed	2 176,16 €
Gesamt	3 178,26 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed</i>	
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	131 045,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,93 € - 41,13 €
<i>Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Cisplatin	228,06 €
Pemetrexed	2 176,16 €
Gesamt	2 404,22 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	130 271,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	147,82 € - 164,81 €
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>	
<i>Induktionstherapie (4 -6 Zyklen)</i>	
Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg)	10 506,88 € - 15 760,32 € (840 mg; 4 -6 Zyklen) oder 14 914,44 € - 22 371,66 € (1200 mg; 4 -6 Zyklen) oder 21 013,76 € - 31 520,64 € (1680 mg; 4 -6 Zyklen)
+ Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	8 486,88 € - 12 730,32 € (7,5 mg/kg; 4 -6 Zyklen) oder 16 858,80 € - 25 288,20 € (15 mg/kg; 4 -6 Zyklen)
+ Paclitaxel	3 822,76 € - 5 734,14 €
+ Carboplatin	2 004,20 € - 3 006,30 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg)	52 797,07 € - 58 050,51 € (840 mg; 20,1 -22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € - 49 963,37 € (1200 mg; 11,4 -13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € - 47 280,96 € (1680 mg; 7 -9 Zyklen)
+ Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	24 187,61 – 28 431,05 € (7,5 mg/kg; 11,4 - 13,4 Zyklen) oder 48 047,58 € - 56 476,98 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
	(15 mg/kg; 11,4 - 13,4 Zyklen)
<i>Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata)</i>	<u>Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab:</u> 111 302,28 € - 114 215,76 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 107 622,70 € - 110 536,18 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1200 mg Atezolizumab) oder 111 039,61 € - 113 953,09 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1680 mg Atezolizumab) oder <u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 147 720,13 € - 150 633,61 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 144 040,55 € - 146 954,03 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1200 mg Atezolizumab) oder 147 457,46 € - 150 370,94 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1680 mg Atezolizumab)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	80,20 € - 135,46 €
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelalem NSCLC)</i>	
<i>Induktionstherapie (4 -6 Zyklen)</i>	
Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg)	10 506,88 € - 15 760,32 € (840 mg; 4 -6 Zyklen) oder 14 914,44 € - 22 371,66 € (1200 mg; 4 -6 Zyklen) oder 21 013,76 € - 31 520,64 € (1680 mg; 4 -6 Zyklen)
+ Carboplatin	2 004,20 € - 3 006,3 €
+ nab-Paclitaxel	9 780,48 € - 14 670,72 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg)	52 797,07 € - 58 050,51 € (840 mg; 20,1 -22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € - 49 963,37 € (1200 mg; 11,4 -13,4 Zyklen)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
	oder 36 774,08 € - 47 280,96 € (1680 mg; 7 -9 Zyklen)
<i>Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata)</i>	80 342,07 € - 86 234,41 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 76 662,49 € - 82 554,83 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1200 mg Atezolizumab) oder 80 079,40 € - 85 971,74 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1680 mg Atezolizumab)
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>	
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Carboplatin	8 718,27 €
Paclitaxel	16 629,01 €
<i>Gesamt</i>	118 862,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,58 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Carboplatin	8 718,27 €
nab-Paclitaxel	42 545,09 €
<i>Gesamt</i>	144 778,61 €
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>	
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin</i>	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Pemetrexed	18 932,59 €
Cisplatin	1 984,12 €
<i>Gesamt</i>	114 431,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	445,50 € - 576,26 €
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin</i>	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Pemetrexed	18 932,59 €
Carboplatin	8 718,27 €
<i>Gesamt</i>	121 166,12 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,92 € - 154,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

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					
<i>Induktion</i>					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
+ Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	4,0	800 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3,0	300 €
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>					

Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,0	1 000 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapien</i>					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €
				oder	
				17,4	1 740 €
				oder	
				13,0	1 300 €
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin</i> <i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab		100 €	1	20,1 - 22,1	2 010 € - 2 210 €

	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern			oder	
				11,4 - 13,4	1 140 € - 1 340 €
				oder	
				7,0 - 9,0	700 € - 900 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 - 13,4	1 140 € - 1 340 €
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>					
<i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	4,0 – 6,0	1 200 € - 1 800 €
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	20,1 - 22,1	2 010 € - 2 210 €
				oder	
				11,4 - 13,4	1 140 € - 1 340 €
				oder	
				7,0 - 9,0	700 € - 900 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel</i>					
<i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
				oder	
				8,7	870 €

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	17,4	5 220 €
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
				oder	
				8,7	870 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab	23 505,96 €
+ Tremelimumab	25 261,80 €
Gesamt	48 767,76 €
<i>+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin + Gemcitabin, nab-Paclitaxel + Carboplatin)</i>	
<i>+ Carboplatin + Pemetrexed</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Carboplatin	2 004,20 €
Pemetrexed	4 352,32 €
<i>Gesamt</i>	6 356,52 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed</i>	55 124,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	27,34 € - 36,02 €
<i>+ Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Cisplatin	456,12 €
Pemetrexed	4 352,32 €
<i>Gesamt</i>	4 808,44 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed</i>	53 576,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,02 € - 192,28 €
<i>+ Carboplatin + Gemcitabin</i>	
Carboplatin	2 004,20 €
Gemcitabin	1 852,00 €
<i>Gesamt</i>	3 856,20 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin</i>	52 623,96 €
<i>+ Cisplatin + Gemcitabin</i>	
Cisplatin	456,12 €
Gemcitabin	1 852,00 €
<i>Gesamt</i>	2 308,12 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin</i>	51 075,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 € - 156,26 €
<i>+ Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	2 004,20 €
nab-Paclitaxel	9 780,48 €
<i>Gesamt</i>	11 784,68 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	60 552,44 €
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)</i>	
Durvalumab	58 764,90 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	6 315,45 €
<i>Gesamt</i>	65 080,35 €
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>	
Durvalumab	58 764,90 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	6 315,45 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Pemetrexed	10 880,80 €
<i>Gesamt</i>	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 € - 103,37 €
<i>Gesamtdarstellung: Durvalumab + Tremelimumab + 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie + Erhaltungstherapie</i>	
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	55 124,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	27,34 € - 36,02 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie) + Pemetrexed	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 € - 103,37 €
<i>Gesamt</i>	131 085,43 €
<i>Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	101,67 € - 139,39 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	53 576,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,02 € - 192,28 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie) + Pemetrexed	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 € - 103,37 €
<i>Gesamt</i>	129 537,35 €
<i>Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	236,35 € - 295,65 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	52 623,96 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
<i>Gesamt</i>	117 704,31 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	51 075,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 € - 156,26 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Gesamt</i>	116 156,23 €
<i>Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	134,68 € - 156,26 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel + Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen)	60 552,44 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
<i>Gesamt</i>	125 632,79 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i>	
<i>Monotherapien</i>	
Atezolizumab	64 877,81 € - 68 557,39 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>	
Nivolumab	73035,63 €
+ Ipilimumab	54 832,10 €
<i>Gesamt</i>	127 867,73 €
<i>Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Carboplatin	1 002,10 €
Paclitaxel	1 911,38 €
<i>Gesamt</i>	2 913,48 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	130 781,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	64,01 €
<i>Carboplatin + Pemetrexed</i>	
Carboplatin	1 002,10 €
Pemetrexed	2 176,16 €
<i>Gesamt</i>	3 178,26 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed</i>	131 045,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,93 € - 41,13 €
<i>Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Cisplatin	228,06 €
Pemetrexed	2 176,16 €
<i>Gesamt</i>	2 404,22 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed</i>	130 271,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	147,82 € - 164,81 €
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Induktionstherapie (4 -6 Zyklen)</i>	
Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg)	10 506,88 € - 15 760,32 € (840 mg; 4 -6 Zyklen) oder 14 914,44 € - 22 371,66 € (1200 mg; 4 -6 Zyklen) oder 21 013,76 € - 31 520,64 € (1680 mg; 4 -6 Zyklen)
+ Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	8 486,88 € - 12 730,32 € (7,5 mg/kg; 4 -6 Zyklen) oder 16 858,80 € - 25 288,20 € (15 mg/kg; 4 -6 Zyklen)
+ Paclitaxel	3 822,76 € - 5 734,14 €
+ Carboplatin	2 004,20 € - 3 006,30 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg)	52 797,07 € - 58 050,51 € (840 mg; 20,1 -22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € - 49 963,37 € (1200 mg; 11,4 -13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € - 47 280,96 € (1680 mg; 7 -9 Zyklen)
+ Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	24 187,61 €– 28 431,05 € (7,5 mg/kg; 11,4 - 13,4 Zyklen) oder 48 047,58 € - 56 476,98 € (15 mg/kg; 11,4 - 13,4 Zyklen)
<i>Gesamt</i> <i>(Kostenspanne unter Berücksichtigung der</i> <i>Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie</i> <i>Bevacizumab-Dosierungsschemata)</i>	<u>Kombination mit 7,5 mg/kg</u> <u>Bevacizumab:</u> 111 302,28 € - 114 215,76 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 107 622,70 € - 110 536,18 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1200 mg Atezolizumab) oder 111 039,61 € - 113 953,09 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1680 mg Atezolizumab) oder

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
	<u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 147 720,13 € - 150 633,61 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 144 040,55 € - 146 954,03 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1200 mg Atezolizumab) oder 147 457,46 € - 150 370,94 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1680 mg Atezolizumab)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	80,20 €- 135,46 €
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>	
<i>Induktionstherapie (4 -6 Zyklen)</i>	
Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg)	10 506,88 € - 15 760,32 € (840 mg; 4 -6 Zyklen) oder 14 914,44 € - 22 371,66 € (1200 mg; 4 -6 Zyklen) oder 21 013,76 € - 31 520,64 € (1680 mg; 4 -6 Zyklen)
+ Carboplatin	2 004,20 € - 3 006,3 €
+ nab-Paclitaxel	9 780,48 € - 14 670,72 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg)	52 797,07 € - 58 050,51 € (840 mg; 20,1 -22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € - 49 963,37 € (1200 mg; 11,4 -13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € - 47 280,96 € (1680 mg; 7 -9 Zyklen)
<i>Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata)</i>	80 342,07 € - 86 234,41 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 76 662,49 € - 82 554,83 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1200 mg Atezolizumab) oder 80 079,40 € - 85 971,74 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
	(4 - 6 Induktionszyklen mit 1680 mg Atezolizumab)
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>	
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Carboplatin	8 718,27 €
Paclitaxel	16 629,01 €
Gesamt	118 862,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,58 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Carboplatin	8 718,27 €
nab-Paclitaxel	42 545,09 €
Gesamt	144 778,61 €
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>	
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin</i>	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Pemetrexed	18 932,59 €
Cisplatin	1 984,12 €
Gesamt	114 431,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	445,50 € - 576,26 €
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin</i>	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Pemetrexed	18 932,59 €
Carboplatin	8 718,27 €
Gesamt	121 166,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,92 € - 154,64 €
<i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>	
Carboplatin	8 718,27 €
nab-Paclitaxel	42 545,09 €
Gesamt	51 263,36 €
<i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Carboplatin + Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8 718,27 €
Vinorelbin	4 717,11 € - 5 686,60 €
<i>Gesamt</i>	13 435,38 € - 14 404,87 €
<i>Carboplatin + Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8 718,27 €
Gemcitabin	8 056,20 €
<i>Gesamt</i>	16 774,47 €
<i>Carboplatin + Docetaxel</i>	
Carboplatin	8 718,27 €
Docetaxel	8 523,22 €
<i>Gesamt</i>	17 241,49 €
<i>Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 718,27 €
Paclitaxel	16 629,01 €
<i>Gesamt</i>	25 347,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,58 €
<i>Carboplatin + Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8 718,27 €
Pemetrexed	18 932,59 €
<i>Gesamt</i>	27 650,86 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,92 € - 154,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

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					
<i>Induktion</i>					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	100 €	1	4,0	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	monoklonalen Antikörpern				
Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
+ Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	4,0	800 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3,0	300 €
<i>Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</i>					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	10,0	1 000 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapie</i>					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €
				oder	
				17,4	1 740 €
				oder	
				13,0	1 300 €

<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin</i> <i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	20,1 - 22,1	2 010 € - 2 210 €
				oder	
				11,4 - 13,4	1 140 € - 1 340 €
				oder	
				7,0 - 9,0	700 € - 900 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 - 13,4	1 140 € - 1 340 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>					
<i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	4,0 – 6,0	1 200 € - 1 800 €
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	20,1 - 22,1	2 010 € - 2 210 €
				oder	
				11,4 - 13,4	1 140 € - 1 340 €
				oder	
				7,0 - 9,0	700 € - 900 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel</i>					
<i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
				oder	
				8,7	870 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	17,4	5 220 €
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
				oder	
				8,7	870 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	17,4	5 220 €
<i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>					

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	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	17,4	3 480 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	17,4	3 480 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoff und Handelsnamen):

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca), Tremelimumab (Imjudo)

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoff und Handelsnamen):

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca), Tremelimumab (Imjudo)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Durvalumab

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

5. Oktober 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Imfinzi in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Patientengruppe a

Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca), Tremelimumab (Imjudo)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 5. Oktober 2023

Patientengruppe b

Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca), Tremelimumab (Imjudo)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 5. Oktober 2023“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Oktober 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 13. Februar 2024
BAnz AT 13.02.2024 B4
Seite 1 von 22

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) und
Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Durvalumab
(neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ,
Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie)

Vom 5. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 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 5. Oktober 2023 (BAnz AT 22.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab gemäß dem Beschluss vom 5. Oktober 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter billärer Tumore (BTC)“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Durvalumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Januar 2023):

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Mutationen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Pembrolizumab als Monotherapie

oder

– Atezolizumab als Monotherapie

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



oder

– Cemiplimab als Monotherapie

oder

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

– Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

– Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

– Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

– Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

– Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

oder

– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

– Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

oder

– Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

oder

– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
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 Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Adjustierter indirekter Vergleich

Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie:

Studie POSEIDON: Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie; offene RCT

Studie KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie; offene RCT

Studie KEYNOTE-042: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie; offene RCT

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie beziehungsweise Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON (Datenschnitt 12.03.2021)	101	k. A. 69 (68,3)	97	k. A. 80 (82,5)	0,65 [0,47; 0,89]; k. A.
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	n. e. 44 (28,6)	151	n. e. [9,4; n. b.] 64 (42,4)	0,60 [0,41; 0,89]; 0,010
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018)	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
Gesamt					0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001 ^a
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab					0,97 [0,67; 1,41]; 0,873 ^c

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-29 | A23-31) und den Addenda (A23-84 und G23-20), sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d
Gesundheitszustand (PGIC)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt

Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^d
---------------------------------	--

Nebenwirkungen

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie beziehungsweise Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) ^k

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)

Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie

POSEIDON ^e (Datenschnitt 12.03.2021)	99	0,1 [0,1; 0,3] 98 (99,0)	93	0,2 [0,1; 0,3] 88 (94,6)	–
---	----	-----------------------------	----	-----------------------------	---

Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie

KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	1,1 [0,7; 1,7] 148 (96,1)	150	0,6 [0,4; 0,9] 145 (96,7)	–
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^f	299	k. A.	300	k. A.	k. A.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie

POSEIDON ^e (Datenschnitt 12.03.2021)	99	15,4 [7,2; n. b.] 47 (47,5)	93	18,3 [6,8; n. b.] 37 (39,8)	0,92 [0,59; 1,43]; 0,697
---	----	--------------------------------	----	--------------------------------	--------------------------------

Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie

KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	54,1 [27,1; n. b.] 68 (44,2)	150	65,4 [23,1; n. b.] 66 (44,0)	1,00 [0,71; 1,41]; 0,994
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^f	299	k. A.	300	k. A.	k. A.

Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab

0,92
[0,53; 1,61];
0,770ⁱ

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie

POSEIDON ^h (Datenschnitt 12.03.2021)	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich				
---	---	--	--	--	--



Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie

KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	27,1 [18,1; 44,4] 82 (53,2)	150	5,9 [4,4; 9,0] 109 (72,7)	0,49 [0,36; 0,66]; < 0,001 AD: 21,2 Monate
--	-----	--------------------------------	-----	------------------------------	--

KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^f	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
---	-----	-------	-----	-------	-------

Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab					┘
---	--	--	--	--	---

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie

POSEIDON ^e (Datenschnitt 12.03.2021)	99	n. e. [16,4; n. b.] 31 (31,3)	93	n. e. 16 (17,2)	1,31 [0,72; 2,50]; 0,385
--	----	----------------------------------	----	--------------------	-----------------------------

Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie

KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	n. e. 14 (9,1)	150	n. e. 21 (14,0)	0,60 [0,31; 1,19]; 0,144
--	-----	-------------------	-----	--------------------	-----------------------------

KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^e	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
---	-----	-------	-----	-------	-------

Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab					┘ ^g
---	--	--	--	--	----------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse

PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^l				
Immunvermittelte UEs	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich ^l				

a Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten berechnet

b indirekter Vergleich nach Bucher

c Berechnung des IQWiG (Effekt, KI, p-Wert)

d Die Daten der Studie POSEIDON sind nicht bewertbar aufgrund asynchroner Erhebungszeitpunkte der PRO-Daten und daraus resultierender unterschiedlicher Abbildung der Belastung der Patientinnen und Patienten; PCIG wurde ausschließlich in der Studie POSEIDON erhoben

e Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12. März 2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (25. Oktober 2021) sich nicht relevant voneinander unterscheiden oder identisch sind, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen.

f Diese Analysen umfassen nur knapp 50 % der relevanten Teilpopulation und liegen nur getrennt nach Histologie vor.

g Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt

h Für den finalen Datenschnitt 12. März 2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Bezogen auf die Gesamtpopulation weicht die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zum Datenschnitt 25. Oktober 2021 relevant von der Anzahl der Patientinnen und Patienten im prädefinierten finalen Datenschnitt ab, sodass die Daten aus dem Dossier nicht herangezogen werden.

i Berechnung des IQWiGs

j Nicht durchführbar, da keine beziehungsweise keine geeigneten Daten verfügbar sind.

k Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG PS = European Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD L1 = Programmed Cell Death-Ligand-1; PGIC = Patient Global Impression of Change; PRO-CTCAE = Patient-reported Outcome - CTCAE; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

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



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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 Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie
ca. 3 860 bis 6 850 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie
ca. 10 610 bis 17 810 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 Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Mai 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

- a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab	23 505,96 €
+ Tremelimumab	25 261,80 €
Gesamt	48 767,76 €
+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin + Gemcitabin, nab-Paclitaxel + Carboplatin)	
+ Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	2 004,20 €
Pemetrexed	4 352,32 €
Gesamt	6 356,52 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed	55 124,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	27,34 € – 36,02 €
+ Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	456,12 €
Pemetrexed	4 352,32 €



Gesamt	4 808,44 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed	53 576,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,02 € – 192,28 €
+ Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	2 004,20 €
Gemcitabin	1 852,00 €
Gesamt	3 856,20 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin	52 623,96 €
+ Cisplatin + Gemcitabin	
Cisplatin	456,12 €
Gemcitabin	1 852,00 €
Gesamt	2 308,12 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin	51 075,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 € – 156,26 €
+ Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Carboplatin	2 004,20 €
nab-Paclitaxel	9 780,48 €
Gesamt	11 784,68 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	60 552,44 €
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Durvalumab	58 764,90 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	6 315,45 €
Gesamt	65 080,35 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed	
Durvalumab	58 764,90 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	6 315,45 €
Pemetrexed	10 880,80 €
Gesamt	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 € – 103,37 €
Gesamtdarstellung:	
Durvalumab + Tremelimumab + 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	55 124,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	27,34 € – 36,02 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie) + Pemetrexed	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 € – 103,37 €
Gesamt	131 085,43 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	101,67 € – 139,39 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	53 576,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,02 € – 192,28 €



Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie) + Pemetrexed	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 € – 103,37 €
Gesamt	129 537,35 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	236,35 € – 295,65 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	52 623,96 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
Gesamt	117 704,31 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	51 075,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 € – 156,26 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
Gesamt	116 156,23 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 € – 156,26 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen)	60 552,44 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
Gesamt	125 632,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapien	
Atezolizumab	64 877,81 € – 68 557,39 €
Cemiplimab	80 879,55 €
Pembrolizumab	93 515,26 €
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Nivolumab	73 035,63 €
+ Ipilimumab	54 832,10 €
Gesamt	127 867,73 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	1 002,10 €
Paclitaxel	1 911,38 €
Gesamt	2 913,48 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel	130 781,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	64,01 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	1 002,10 €
Pemetrexed	2 176,16 €
Gesamt	3 178,26 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed	131 045,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,93 € – 41,13 €



Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	228,06 €
Pemetrexed	2 176,16 €
Gesamt	2 404,22 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	
130 271,95 €	
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	
147,82 € – 164,81 €	
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg)	10 506,88 € – 15 760,32 € (840 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 14 914,44 € – 22 371,66 € (1 200 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 21 013,76 € – 31 520,64 € (1 680 mg; 4 – 6 Zyklen)
+ Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	8 486,88 € – 12 730,32 € (7,5 mg/kg; 4 – 6 Zyklen) oder 16 858,80 € – 25 288,20 € (15 mg/kg; 4 – 6 Zyklen)
+ Paclitaxel	3 822,76 € – 5 734,14 €
+ Carboplatin	2 004,20 € – 3 006,30 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg)	52 797,07 € – 58 050,51 € (840 mg; 20,1 – 22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € – 49 963,37 € (1 200 mg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € – 47 280,96 € (1 680 mg; 7 – 9 Zyklen)
+ Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	24 187,61 € – 28 431,05 € (7,5 mg/kg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 48 047,58 € – 56 476,98 € (15 mg/kg; 11,4 – 13,4 Zyklen)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklen- zahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungs- schemata)	Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab: 111 302,28 € – 114 215,76 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 107 622,70 € – 110 536,18 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 111 039,61 € – 113 953,09 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) oder Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab: 147 720,13 € – 150 633,61 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 144 040,55 € – 146 954,03 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 147 457,46 € – 150 370,94 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab)



Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	80,20 € – 135,46 €
Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg)	10 506,88 € – 15 760,32 € (840 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 14 914,44 € – 22 371,66 € (1 200 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 21 013,76 € – 31 520,64 € (1 680 mg; 4 – 6 Zyklen)
+ Carboplatin	2 004,20 € – 3 006,30 €
+ nab-Paclitaxel	9 780,48 € – 14 670,72 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg)	52 797,07 € – 58 050,51 € (840 mg; 20,1 – 22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € – 49 963,37 € (1 200 mg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € – 47 280,96 € (1 680 mg; 7 – 9 Zyklen)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklen- zahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungs- schemata)	80 342,07 € – 86 234,41 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 76 662,49 € – 82 554,83 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 80 079,40 € – 85 971,74 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab)
Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und plattenepithelialem NSCLC)	
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Carboplatin	8 718,27 €
Paclitaxel	16 629,01 €
Gesamt	118 862,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,58 €
Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Carboplatin	8 718,27 €
nab-Paclitaxel	42 545,09 €
Gesamt	144 778,61 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)	
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Pemetrexed	18 932,59 €
Cisplatin	1 984,12 €
Gesamt	114 431,97 €



Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	445,50 € – 576,26 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Pemetrexed	18 932,59 €
Carboplatin	8 718,27 €
Gesamt	121 166,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,92 € – 154,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktion					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
+ Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	4,0	800 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3,0	300 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,0	1 000 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapien					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €
				oder	
				17,4	1 740 €
				oder	
				13,0	1 300 €



Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €	
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €	
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €	
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)						
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €	
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €	
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €	
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €	
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €	
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €	
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)						
Induktionstherapie						
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €	
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €	
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €	
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €	
Erhaltungstherapie						
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	20,1 – 22,1	2 010 € – 2 210 €	
				oder	11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
				oder	7,0 – 9,0	700 € – 900 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €	
Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)						
Induktionstherapie						



Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	4,0 – 6,0	1 200 € – 1 800 €

Erhaltungstherapie

Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	20,1 – 22,1	2 010 € – 2 210 €
				oder	
				11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
				oder	
				7,0 – 9,0	700 € – 900 €

Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und plattenepitheliales NSCLC)

Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
				oder	
				8,7	870 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	17,4	5 220 €

Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepitheliales NSCLC)

Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
				oder	
				8,7	870 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab	23 505,96 €
+ Tremelimumab	25 261,80 €
Gesamt	48 767,76 €
+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin + Gemcitabin, nab-Paclitaxel + Carboplatin)	
+ Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	2 004,20 €



Pemetrexed	4 352,32 €
Gesamt	6 356,52 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed	55 124,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	27,34 € – 36,02 €
+ Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	456,12 €
Pemetrexed	4 352,32 €
Gesamt	4 808,44 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed	53 576,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,02 € – 192,28 €
+ Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	2 004,20 €
Gemcitabin	1 852,00 €
Gesamt	3 856,20 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin	52 623,96 €
+ Cisplatin + Gemcitabin	
Cisplatin	456,12 €
Gemcitabin	1 852,00 €
Gesamt	2 308,12 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin	51 075,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 € – 156,26 €
+ Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Carboplatin	2 004,20 €
nab-Paclitaxel	9 780,48 €
Gesamt	11 784,68 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	60 552,44 €
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Durvalumab	58 764,90 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	6 315,45 €
Gesamt	65 080,35 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed	
Durvalumab	58 764,90 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	6 315,45 €
Pemetrexed	10 880,80 €
Gesamt	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 € – 103,37 €
Gesamtdarstellung:	
Durvalumab + Tremelimumab + 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	55 124,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	27,34 € – 36,02 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie) + Pemetrexed	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 € – 103,37 €
Gesamt	131 085,43 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	101,67 € – 139,39 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed + Erhaltungstherapie	



Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen)	53 576,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	162,02 € – 192,28 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie) + Pemetrexed	75 961,15 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	74,33 € – 103,37 €
Gesamt	129 537,35 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	236,35 € – 295,65 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	52 623,96 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
Gesamt	117 704,31 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)	51 075,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 € – 156,26 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
Gesamt	116 156,23 €
Gesamte zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,68 € – 156,26 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel + Erhaltungstherapie	
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (4 Zyklen)	60 552,44 €
Erhaltungstherapie (Einmalgabe Tremelimumab + Durvalumab-Monotherapie)	65 080,35 €
Gesamt	125 632,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapien	
Atezolizumab	64 877,81 € – 68 557,39 €
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)	
Nivolumab	73 035,63 €
+ Ipilimumab	54 832,10 €
Gesamt	127 867,73 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	1 002,10 €
Paclitaxel	1 911,38 €
Gesamt	2 913,48 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel	130 781,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	64,01 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	1 002,10 €
Pemetrexed	2 176,16 €
Gesamt	3 178,26 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed	131 045,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,93 € – 41,13 €
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	228,06 €



Pemetrexed	2 176,16 €
Gesamt	2 404,22 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	130 271,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	147,82 € – 164,81 €
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelalem NSCLC)	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg)	10 506,88 € – 15 760,32 € (840 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 14 914,44 € – 22 371,66 € (1 200 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 21 013,76 € – 31 520,64 € (1 680 mg; 4 – 6 Zyklen)
+ Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	8 486,88 € – 12 730,32 € (7,5 mg/kg; 4 – 6 Zyklen) oder 16 858,80 € – 25 288,20 € (15 mg/kg; 4 – 6 Zyklen)
+ Paclitaxel	3 822,76 € – 5 734,14 €
+ Carboplatin	2 004,20 € – 3 006,30 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg)	52 797,07 € – 58 050,51 € (840 mg; 20,1 – 22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € – 49 963,37 € (1 200 mg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € – 47 280,96 € (1 680 mg; 7 – 9 Zyklen)
+ Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	24 187,61 € – 28 431,05 € (7,5 mg/kg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 48 047,58 € – 56 476,98 € (15 mg/kg; 11,4 – 13,4 Zyklen)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklen- zahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungs- schemata)	Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab: 111 302,28 € – 114 215,76 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 107 622,70 € – 110 536,18 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 111 039,61 € – 113 953,09 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) oder Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab: 147 720,13 € – 150 633,61 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 144 040,55 € – 146 954,03 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 147 457,46 € – 150 370,94 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab)



Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	80,20 € – 135,46 €
Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepitheliales NSCLC)	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg)	10 506,88 € – 15 760,32 € (840 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 14 914,44 € – 22 371,66 € (1 200 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 21 013,76 € – 31 520,64 € (1 680 mg; 4 – 6 Zyklen)
+ Carboplatin	2 004,20 € – 3 006,30 €
+ nab-Paclitaxel	9 780,48 € – 14 670,72 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg)	52 797,07 € – 58 050,51 € (840 mg; 20,1 – 22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € – 49 963,37 € (1 200 mg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € – 47 280,96 € (1 680 mg; 7 – 9 Zyklen)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklen- zahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungs- schemata)	80 342,07 € – 86 234,41 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 76 662,49 € – 82 554,83 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 80 079,40 € – 85 971,74 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab)
Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und plattenepitheliales NSCLC)	
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Carboplatin	8 718,27 €
Paclitaxel	16 629,01 €
Gesamt	118 862,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,58 €
Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Carboplatin	8 718,27 €
nab-Paclitaxel	42 545,09 €
Gesamt	144 778,61 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepitheliales NSCLC)	
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Pemetrexed	18 932,59 €
Cisplatin	1 984,12 €
Gesamt	114 431,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	445,50 € – 576,26 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	
Pembrolizumab	93 515,26 €



Pemetrexed	18 932,59 €
Carboplatin	8 718,27 €
Gesamt	121 166,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,92 € – 154,64 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)	
Carboplatin	8 718,27 €
nab-Paclitaxel	42 545,09 €
Gesamt	51 263,36 €
Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)	
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	8 718,27 €
Vinorelbin	4 717,11 € – 5 686,60 €
Gesamt	13 435,38 € – 14 404,87 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	8 718,27 €
Gemcitabin	8 056,20 €
Gesamt	16 774,47 €
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	8 718,27 €
Docetaxel	8 523,22 €
Gesamt	17 241,49 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	8 718,27 €
Paclitaxel	16 629,01 €
Gesamt	25 347,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,58 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	8 718,27 €
Pemetrexed	18 932,59 €
Gesamt	27 650,86 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	116,92 € – 154,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktion					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
+ Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €



+ Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	4,0	800 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
+ nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3,0	300 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10,0	1 000 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapie					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €
				oder	
				17,4	1 740 €
				oder	
				13,0	1 300 €
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2,0	200 €
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelalem NSCLC)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €



Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	20,1 – 22,1	2 010 € – 2 210 €
				oder	
				11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
				oder	
				7,0 – 9,0	700 € – 900 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelalem NSCLC)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	4,0 – 6,0	1 200 € – 1 800 €
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	20,1 – 22,1	2 010 € – 2 210 €
				oder	
				11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
				oder	
				7,0 – 9,0	700 € – 900 €
Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und plattenepithelalem NSCLC)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
				oder	
				8,7	870 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	17,4	5 220 €



Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-platteneithelalem NSCLC)

Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
				oder	
				8,7	870 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

Carboplatin + nab-Paclitaxel
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	17,4	5 220 €

Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	17,4	3 480 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	17,4	3 480 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoff und Handelsnamen):

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca), Tremelimumab (Imjudo)



b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoff und Handelsnamen):

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca), Tremelimumab (Imjudo)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Durvalumab

Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom

5. Oktober 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Imfinzi in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Patientengruppe a

Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca), Tremelimumab (Imjudo)

Geltungsdauer der Benennung (seit ... beziehungsweise von ... bis)

Seit 5. Oktober 2023

Patientengruppe b

Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca), Tremelimumab (Imjudo)

Geltungsdauer der Benennung (seit ... beziehungsweise von ... bis)

Seit 5. Oktober 2023“

III.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Oktober 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Durvalumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurde dem G-BA am 31. August 2023 sowie am 15. September 2023 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 die vom IQWiG erstellten Addenda 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 Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Durvalumab
- **Handelsname:** Imfinzi
- **Therapeutisches Gebiet:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-921)

Modul 1

(PDF 551,58 kB)

Modul 2

(PDF 750,38 kB)

Modul 3

(PDF 1,46 MB)

Modul 4

(PDF 10,87 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 30,37 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,47 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/937/>

03.07.2023 - Seite 1 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Durvalumab (Imfinzi):

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie *oder*
- Atezolizumab als Monotherapie *oder*
- Cemiplimab als Monotherapie *oder*
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) *oder*
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC) *oder*
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) *oder*
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) *oder*
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

b) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) *oder*
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC) *oder*
- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) *oder*
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) *oder*
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) *oder*
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) *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 (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) *oder*
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

Stand der Information: Februar 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/937/>

03.07.2023 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) 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 Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO 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 03.07.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,75 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 175,13 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
 - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 **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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 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 **24.07.2023** 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 - Durvalumab - 2023-04-01-D-921*). 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 am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. August 2023 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
AstraZeneca GmbH	24.07.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	19.07.2023
Eisai GmbH	21.07.2023
Roche Pharma AG	21.07.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	24.07.2023
Amgen GmbH	24.07.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	24.07.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.2023
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	25.07.2023

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
AstraZeneca GmbH						
Fr. Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. PD Dr. Schmid-Bindert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Buschmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Ebsen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Rupprecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Thaa	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Eisai GmbH						
Hr. Dr. Krohne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Knöhr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Hr. Reichhart	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Sibbe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Luisoni	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Pointner	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Amgen GmbH						
Hr. Bartsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Hr. Prof. Dr. Ludwig	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Spehn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie						
Hr. PD Dr. Eberhardt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	<i>24.07.2023</i>
Stellungnahme zu	<i>Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca) und platinbasierter Chemotherapie – Vorgangsnummer 2023-04-01-D-921</i>
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V zu der am 03.07.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi®) im Indikationsgebiet Lungenkarzinom Stellung14.</p> <p>Das IQWiG hat für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab inhaltlich identische Nutzenbewertungen vorgelegt. Die Stellungnahme erfolgt ebenfalls inhaltlich identisch für beide Wirkstoffe.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Carcinoma, NSCLC) ohne sensibilisierende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutationen oder Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-positive Mutationen15.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

14 Vorgangsnummern 2023-04-01-D-921 und 2023-04-01-D-923

15 Für Tremelimumab entsprechend: Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundlage für die Nutzenbewertung ist die globale, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie POSEIDON. Hier zeigte die Kombination aus Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie für das Gesamtüberleben – verglichen mit platinbasierter Chemotherapie – einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) definiert für die Nutzenbewertung aufgrund unterschiedlicher Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zwei zu betrachtende Subpopulationen, die sich nach dem Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1)-Expressionsstatus differenzieren. Für die vom G-BA definierten zVT-Optionen wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Somit wurden für die Nutzenbewertung zu den ausgewählten zVTen folgende indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1) vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$: Ein indirekter Vergleich gegenüber Pembrolizumab• Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$: Ein indirekter Vergleich gegenüber einer Kombination aus Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie <p>In den indirekten Vergleichen von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) bzw. gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (PD-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>L1-Expression <50%) wurde jeweils ein vergleichbares Gesamtüberleben gezeigt.</p> <p>Die ergänzend dargestellten Daten zur Verträglichkeit erlaubten bei beiden indirekten Vergleichen aufgrund von Verzerrungsaspekten keine valide Aussage zum Zusatznutzen.</p> <p>AstraZeneca sieht für den indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) die ausgewählten Studien (POSEIDON und KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) als hinreichend vergleichbar an. Dieser Auffassung stimmt das IQWiG zu.</p> <p>Auch für den indirekten Vergleich gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%) sind die Studien POSEIDON und CA209-9LA nach Auffassung von AstraZeneca hinreichend vergleichbar. In der Nutzenbewertung wurde die Ähnlichkeitsannahme zwischen den Studien vom IQWiG in Bezug auf das Studiendesign und die Patientencharakteristika grundsätzlich akzeptiert, nach Betrachtung einer Effektmodifikation hinsichtlich der Abstammung jedoch insgesamt verworfen.</p> <p>AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass diese Effektmodifikation keine relevanten Auswirkungen auf die Ähnlichkeitsannahme hat, sodass die Daten des indirekten Vergleichs der Studien CA209-9LA und POSEIDON für die Nutzenbewertung geeignet sind. Dieser Sachverhalt wird im Folgenden weiter ausgeführt.</p> <p>Neben der Betrachtung des obigen Aspektes wird in der vorliegenden Stellungnahme weiterhin auf spezifische Aspekte eingegangen:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Patient:innen der China-Kohorte der POSEIDON-Studie• Anzahl der Patient:innen im Indikationsgebiet• Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch den G-BA	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca 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. I.98 Zeile 19-22	<p>Die Studien CA209-9LA und POSEIDON sind hinreichend ähnlich für die Durchführung eines indirekten Vergleichs</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>Insgesamt sind die Patientenpopulationen mit Ausnahme des Merkmals Abstammung der beider Studien hinreichend vergleichbar. Zur Relevanz der Unterschiede im Merkmal Abstammung in den Patientenpopulationen der Studien POSEIDON und CA209-9LA bezüglich der Ähnlichkeitsprüfung für den indirekten Vergleich siehe Abschnitt I 4.1.3.</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit.</p> <p>Die beiden Studien POSEIDON und CA209-9LA weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Die Patientenpopulationen der relevanten Teilpopulationen der beiden Studien sind mit Ausnahme des Merkmals Abstammung hinreichend ähnlich.</p>
S. I.104 Zeile 14-21	<p><i>Insgesamt stellt damit das Merkmal Abstammung in der vorliegenden Datenkonstellation einen relevanten Effektmodifikator vor allem aufgrund der qualitativen Effektmodifikation in der Studie POSEIDON dar. In der Gesamtschau der vorliegenden Angaben zum Merkmal Abstammung für die relevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und CA209-9LA wird für die Fragestellung 2 die Ähnlichkeitsannahme der Patientenpopulationen zwischen den Studien daher verworfen. Dies unterscheidet sich von Fragestellung 1, bei der sich für das Merkmal Abstammung keine Hinweise auf eine relevante bzw. qualitative Effektmodifikation in den Studien zeigen</i></p>	<p>In der Studie POSEIDON ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer weißen Abstammung verglichen mit dem Anteil in der Studie CA209-9LA wesentlich niedriger (ca. 60 % vs. ca. 80 %). Der Anteil asiatischer Patientinnen und Patienten in der Studie POSEIDON war dabei größer verglichen mit der Studie CA209-9LA (31 % vs. 9 %). Dieser Unterschied ist dahingehend relevant, da sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie POSEIDON eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit deutlich qualitativen Unterschieden zwischen den Ergebnissen für</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>AstraZeneca stimmt dem IQWiG zu, dass die Studien POSEIDON und CA209-9LA bezüglich des Studiendesigns und der Patientencharakteristika grundsätzlich als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich anzusehen sind.</p> <p>Statistische, medizinische sowie zulassungs- und versorgungsrelevante Aspekte sprechen dafür, dass eine Effektmodifikation in einer Subgruppe in nur einer der beiden Einzelstudien eine Ähnlichkeitsannahme weiterhin zulässt.</p> <p>Insgesamt wurden allein für das Gesamtüberleben in den beiden Studien POSEIDON und CA209-9LA 31 Subgruppenanalysen durchgeführt (POSEIDON: 11; CA209-9LA: 20). Die Wahrscheinlichkeit, dass in mindestens einer dieser Subgruppen eine Effektmodifikation aufgrund eines falsch positiven Testergebnisses zu beobachten ist, liegt somit bei etwa 80% (1-0,95³¹). Bei hinreichender Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich der Gesamtheit von Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Patientencharakteristika sollte die Entscheidungsgrundlage bezüglich der Eignung der Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches somit nicht auf Ergebnissen basieren, die gegebenenfalls auf multiples Testen zurückzuführen sind.</p>	<p>asiatische und nicht asiatische Patientinnen und Patienten zeigt. In der Studie CA209-9LA zeigt sich dagegen keine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Abstammung.</p> <p>Aus Sicht der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens spiegelt sich dieser Unterschied zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patientinnen und Patienten in der Evidenz nicht wieder.</p> <p>Dennoch stellt das Merkmal Abstammung in der vorliegenden Datenkonstellation einen relevanten Effektmodifikator vor allem aufgrund der qualitativen Effektmodifikation in der Studie POSEIDON dar. Entsprechende Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes wurden von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen somit relevante Unterschiede zwischen den beiden Studien vor, sodass der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p> <p><u>Fazit</u></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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>Bei Betrachtung anderer G-BA-Verfahren von Immunonkologika im Anwendungsgebiet NSCLC, zeigte sich in den jeweiligen Studien keine Effektmodifikation bezüglich der Abstammung (2-10). Auch innerhalb der POSEIDON-Studie fand sich in der Population der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ keine Effektmodifikation in der vom IQWiG – zur Annäherung an die Subgruppe Abstammung – herangezogenen Subgruppe Region. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass es sich bei der beobachteten Effektmodifikation auch vor diesem Hintergrund um eine Zufallsbeobachtung handelt.</p> <p>Die Zulassung von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie für den europäischen Raum erfolgte auf Basis der Gesamtpopulation der POSEIDON-Studie. Es ergaben sich keine Beobachtungen, die eine Berücksichtigung der ethnischen Herkunft für die Zulassung im Anwendungsgebiet erfordert hätten. Die Anwendung der Therapie erfolgt entsprechend der Fachinformation unabhängig von der Ethnie.</p> <p>Wie im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellt, sind die Patientenpopulationen sowohl in der POSEIDON- als auch in der CA209-9LA-Studie hinreichend mit den epidemiologischen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie POSEIDON mit der Studie CA209-9LA über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Auf Grund relevanter Unterschiede in den Patientenpopulation der beiden Studien hinsichtlich des Merkmals Abstammung, welches in der Studie POSEIDON einen relevanten, qualitativen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt, sowie der Tatsache, dass von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, sind die vorgelegten Daten nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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>Charakteristika der Patient:innen dieser Indikation in Deutschland vergleichbar. Die aus den Studien resultierenden Ergebnisse sollten somit im Rahmen eines indirekten Vergleiches äquivalent verwendbar sein.</p> <p>Ferner gibt es keine medizinische Rationale dafür, dass die Wirksamkeit von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie bei Patient:innen asiatischer Abstammung, mit oder ohne Einbezug der PD-L1-Expression, unterschiedlich ist. Darüber hinaus hat die ethnische Herkunft keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Durvalumab und Tremelimumab (11, 12).</p> <p>Insgesamt betrachtet ist eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit der Abstammung nicht zu erwarten und somit ist dieser Aspekt nicht versorgungsrelevant.</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung stellt demnach keinen hinreichenden Grund für die Ablehnung der Ähnlichkeitsannahme der beiden Studien dar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Studien POSEIDON und CA209-9LA sind hinreichend ähnlich und der vorgelegte indirekte Vergleich ist für die Nutzenbewertung geeignet. In der Gesamtschau zeigt sich, dass die</p>	<p>für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
	Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%) vergleichbar gute Ergebnisse erzielt.	
S. I.14 Zeile 18-27	<p>Keine Patient:innen der China-Kohorte in der globalen Kohorte der POSEIDON-Studie</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>Der pU nennt keine Gründe für den Ausschluss chinesischer Patientinnen und Patienten. Auch macht der pU keine Angaben dazu, ob für die China-Kohorte bereits Ergebnisse vorliegen. Die Population der chinesischen Patientinnen und Patienten ist grundsätzlich relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.</i></p> <p><i>Für die globale Kohorte ist unklar, wie viele bereits rekrutierte chinesische Patientinnen und Patienten aus den Auswertungen ausgeschlossen wurden. Bezogen auf die Planung (1.000 Patientinnen und Patienten in der globalen Kohorte und maximal zusätzlich 180 chinesische Patientinnen und Patienten) fehlen insgesamt maximal Daten von 15% aller eingeschlossener Patientinnen und Patienten. In der vorliegenden Datensituation wird es als vertretbar angesehen, die</i></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca 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><i>globale Kohorte ohne chinesische Patientinnen und Patienten heranzuziehen</i></p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u> In die globale Kohorte der POSEIDON-Studie wurden keine Patient:innen der chinesischen Kohorte eingeschlossen (13). Die Rekrutierung der chinesischen Kohorte ist mittlerweile abgeschlossen und umfasst 175 Patient:innen – Studienergebnisse liegen zurzeit nicht vor.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ergeben sich keine Änderungen.</p>	
S. II.12 Zeile 26 - 28	<p>Anzahl der Patient:innen</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>[...] Aus einer aktuellen Publikation mit Daten des deutschen CRISP-Registers [14], kann entnommen werden, dass der Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC auch höher liegen kann (bis 5,1%; siehe frühere Bewertung [18,19])</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>In aktuelleren Verfahren aus den Jahren 2021 und 2022 [18-20] wurden höhere Anteilswerte von 14,1% bzw. 14,2% für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen angesetzt. Diese basieren auf einer</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 14 917 bis 24 029 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression ≥ 50 %: 3 863 bis 6 848 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression < 50 %: 10 606 bis 17 806 Patientinnen und Patienten).</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
Zeile 30 - 33 S. II.13 Zeile 3 - 13	<p><i>systematischen Recherche und Metaanalyse von Zhang et al. (2016) [21] sowie der Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [14].</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation [22,23], RET-Fusion [24,25] oder ROS1-Mutation [26,27] sind jeweils Wirkstoffe zur stratifizierten Therapie in der Erstlinie zugelassen. Diese Patientinnen und Patienten sind demnach nicht von der seitens des G-BA zugrunde liegenden Operationalisierung der Zielpopulation umfasst.</i></p> <p><i>Zudem ist es nicht sachgerecht, die auf Basis der Obergrenze aus Schritt 4 berechneten Patientenzahlen mit ALK- bzw. EGFR-Mutation letztlich von der Untergrenze aus Schritt 4 abzuziehen und umgekehrt.</i></p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Die Herleitung der Anzahl an Patient:innen erfolgte anhand des Zulassungstextes für Durvalumab und Tremelimumab. Dementsprechend sind Patient:innen mit einer BRAF-V600-Mutation,</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca 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>einer RET-Fusion oder einer ROS1-Translokation nicht von der Behandlung ausgeschlossen. Grundsätzlich stimmt AstraZeneca jedoch dem IQWiG zu, dass innerhalb der Patientengruppe mit diesen genetischen Prädispositionen bereits Wirkstoffe zur stratifizierten Therapie in der Erstlinie zugelassen sind.</p> <p>Der ursprünglich von AstraZeneca gewählten Herangehensweise (die untere Grenze der Patient:innen mit Mutationen mindert die obere Grenze der Patient:innen ohne Mutationen und umgekehrt), um die maximal mögliche Spanne an Patient:innen zu ermitteln, bei denen keine Mutationen vorliegen, folgt das IQWiG nicht.</p> <p>Durch die Ergänzung der im Dossier dargestellten Herleitung der Patientenzahlen um aktualisierte Anteile von EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen sowie um die Anteile der weiteren molekularen Marker RET, ROS 1 und BRAF, deren Ober- und Untergrenzen von den jeweiligen Ober- und Untergrenzen aus Schritt 4 abgezogen werden, ergibt sich folgende Zielpopulation:</p> <p>Tabelle 1: Herleitung der Zielpopulation (14)</p> <table border="1" data-bbox="273 1198 1115 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="273 1198 640 1241" rowspan="2">Population</th> <th colspan="2" data-bbox="640 1198 1115 1241">Anzahl Patient:innen</th> </tr> <tr> <th data-bbox="640 1241 873 1281">Untergrenze</th> <th data-bbox="873 1241 1115 1281">Obergrenze</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="273 1281 640 1369">Schritt 1: Anzahl Patient:innen mit Lungenkarzinom (15)</td> <td colspan="2" data-bbox="640 1281 1115 1369">59.700</td> </tr> </tbody> </table>	Population	Anzahl Patient:innen		Untergrenze	Obergrenze	Schritt 1: Anzahl Patient:innen mit Lungenkarzinom (15)	59.700		
Population	Anzahl Patient:innen									
	Untergrenze	Obergrenze								
Schritt 1: Anzahl Patient:innen mit Lungenkarzinom (15)	59.700									

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
	Schritt 2: Anzahl Patient:innen mit NSCLC (80,7-82,6%) (16, 17)	48.178	49.313	
	Schritt 3: Anzahl Patient:innen mit Stage IV NSCLC (46,6%) (17-19)	22.451	22.980	
	Schritt 4: Anzahl Patient:innen, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen (76,9-78,5%) (20-23)	17.265	18.040	
	Schritt 5: Anzahl Patient:innen mit ALK-Translokation (2,0-5,1%) (24-26)	346	921	
	Schritt 6: Anzahl Patient:innen mit EGFR-Mutation (10,3-14,2%) (24-26)	1.779	2.562	
	Schritt 7: Anzahl Patient:innen mit ROS-1 (1,5-3,7%) (25)	259	668	
	Schritt 8: Anzahl Patient:innen mit BRAF-Mutation (0,6-1,2%) (27)	104	217	
	Schritt 9: Anzahl Patient:innen mit RET-Fusion (0,6-0,9%) (28)	104	163	

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Neue Obergrenze</th> <th>Neue Untergrenze</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schritt 10: Anzahl Patient:innen ohne EGFR- oder BRAF-Mutation oder RET-Fusion oder ROS-1- oder ALK-Translokation</td> <td>14.673</td> <td>13.509</td> </tr> <tr> <td>Schritt 11: Anzahl Patient:innen mit PD-L1 ≥50% (28,5%) (24)</td> <td>4.182</td> <td>3.851</td> </tr> <tr> <td>Schritt 12: Anzahl Patient:innen mit PD-L1 <50% (71,5%)</td> <td>10.491</td> <td>9.658</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anteil GKV-Patient:innen mit PD-L1 ≥50% (88,1%)</td> <td>3.685</td> <td>3.393</td> </tr> <tr> <td>Anteil GKV-Patient:innen mit PD-L1 <50% (88,1%)</td> <td>9.243</td> <td>8.509</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>12.928</td> <td>11.902</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die Therapie mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 11.902-12.928 Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p>		Neue Obergrenze	Neue Untergrenze	Schritt 10: Anzahl Patient:innen ohne EGFR- oder BRAF-Mutation oder RET-Fusion oder ROS-1- oder ALK-Translokation	14.673	13.509	Schritt 11: Anzahl Patient:innen mit PD-L1 ≥50% (28,5%) (24)	4.182	3.851	Schritt 12: Anzahl Patient:innen mit PD-L1 <50% (71,5%)	10.491	9.658				Anteil GKV-Patient:innen mit PD-L1 ≥50% (88,1%)	3.685	3.393	Anteil GKV-Patient:innen mit PD-L1 <50% (88,1%)	9.243	8.509	Gesamt	12.928	11.902	
	Neue Obergrenze	Neue Untergrenze																								
Schritt 10: Anzahl Patient:innen ohne EGFR- oder BRAF-Mutation oder RET-Fusion oder ROS-1- oder ALK-Translokation	14.673	13.509																								
Schritt 11: Anzahl Patient:innen mit PD-L1 ≥50% (28,5%) (24)	4.182	3.851																								
Schritt 12: Anzahl Patient:innen mit PD-L1 <50% (71,5%)	10.491	9.658																								
Anteil GKV-Patient:innen mit PD-L1 ≥50% (88,1%)	3.685	3.393																								
Anteil GKV-Patient:innen mit PD-L1 <50% (88,1%)	9.243	8.509																								
Gesamt	12.928	11.902																								

Stellungnehmer: AstraZeneca 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. 1, Zeile 1-7	<p>Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab eingesetzt werden können.</p> <p><u>Position des G-BA:</u> <i>Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</i></p> <p><i>Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels:</i> <i>Durvalumab</i></p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u> AstraZeneca stimmt dahingehend mit dem GBA überein, dass lediglich der im Anwendungsgebiet der Fachinformation in Abschnitt 4.1 genannte Kombinationspartner Tremelimumab für eine Benennung infrage kommt. Gemäß Abschnitt 4.2 ist hier jedoch nur ein begrenzter Einsatz von fünf gemeinsamen Gaben möglich (12). Während der platinbasierten Chemotherapie sollen 1.500 mg Durvalumab in Kombination mit 75 mg Tremelimumab alle 3 Wochen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>b) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p> <p>Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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>(21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen) und nach der platinbasierten Chemotherapie eine fünfte Dosis von 75 mg Tremelimumab in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden.^{16, 17}</p> <p>Während der platinbasierten Chemotherapie (Tag 1 eines 4-wöchigen Zyklus, insg. 4-mal): Tremelimumab: 75 mg Durvalumab: 1.500 mg</p> <p>Nach der platinbasierten Chemotherapie (1-mal zu Woche 16, Tag 1): Tremelimumab: 75 mg Durvalumab: 1.500 mg</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der G-BA wird um eine Konkretisierung hinsichtlich der in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2 aufgeführten Behandlungsmodalitäten (Anzahl an gemeinsamen Behandlungen und Dosierung) gebeten.</p>	<p>Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023</p> <p>c) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p> <p>Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des</p>

16 Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis Tremelimumab parallel zu IMFINZI gegeben werden

17 Patienten mit metastasiertem NSCLC und einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat. Patienten mit einem Körpergewicht von 34 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 1 mg/kg Tremelimumab, bis sich das Körpergewicht auf über 34 kg erhöht hat.

Stellungnehmer: AstraZeneca 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>metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“.</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p> <p>Referenzen:</p> <p>Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023</p>

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
CRISP	Register zur Beschreibung der Behandlungsrealität von Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (Stadium I-IV) oder kleinzelligem Lungenkarzinom (Stadium I-IV) (Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of [non-] Small Cell Lung Carcinoma Patients)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Carcinoma)
PD-L1	Programmed Death-Ligand-1
RET	Rearranged during Transfection
ROS1	c-ROS Oncogene 1
SGB	Sozialgesetzbuch
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 4 B - Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. 2019.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1074). 2021.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 4 K - Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen. 2020.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Ipilimumab (YERVOY®) - Modul 4 F - Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen. 2020.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1193). 2021.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 784). 2019.
8. Roche Pharma AG. Atezolizumab (Tecentriq®) - Modul 4 A - Erwachsene Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem 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. 2021.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1229). 2021.
10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cemiplimab (LIBTAYO®) Modul 4B. 2021.
11. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2023.
12. AstraZeneca AB. Fachinformation Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Februar. 2023.
13. AstraZeneca. D419MC00004. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). Clinical Study Report. CSR2021 2022/09/06.
14. AstraZeneca GmbH. Neuberechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2023.
15. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018 - 13. Ausgabe 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.01.2022]
16. Tumorregister München (TRM). Tumorregister München. ICD-10 C34: Lungentumor Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf. [Zugriff am: 21.09.2022]
17. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020-Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
18. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002560.
19. Tumorregister München (TRM). Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 21.09.2022]
20. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(3):447-61.
21. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nintedanib (Vargatef®) - Modul 3A - Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal

- fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie. 2014.
22. Tessen HW. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Siebte Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2014. Entnommen aus: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nintedanib (Vargatef®). Modul 3A. Originalquelle nicht öffentlich verfügbar. 2014.
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). 2021.
 24. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C, et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer. 2021;152:174-84.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie). 2022.
 26. 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 (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 % auf TC oder ≥ 10 % auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie). 2021.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2017.
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss 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) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022.

5.2 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	19. Juli 2023
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®), Vorgangsnummer 2023-04-01-D-921 Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca), Vorgangsnummer 2023-04-01-D-923
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden: AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in den Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Durvalumab [Vorgangsnummer D-921] und Tremelimumab [D-923] im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small-cell lung cancer, NSCLC). Die Wirkstoffe werden im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt. Entsprechend hat der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertungen zu Durvalumab und Tremelimumab in zwei getrennten Dossiers dieselbe Evidenz vorgelegt, sodass das IQWiG die Nutzenbewertung in einem Bericht kombiniert hat (1).</p> <p>Durvalumab und Tremelimumab sind in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen (2, 3). (ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor))</p> <p>Das Anwendungsgebiet wird für die Nutzenbewertung nach dem Ausmaß der Expression von Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) in zwei Teilpopulationen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Teilpopulation a</u> (Nutzendossier: Fragestellung/Teilpopulation 2, IQWiG-Nutzenbewertung: Fragestellung 1): Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer <u>PD-L1-Expression $\geq 50\%$</u> ohne	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Teilpopulation b</u> (Nutzendossier: Fragestellung/Teilpopulation 1, IQWiG-Nutzenbewertung: Fragestellung 2): Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer <u>PD-L1-Expression < 50 %</u> ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie <p>Für beide Fragestellungen hat der pharmazeutische Unternehmer jeweils einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vorgelegt und aus den Ergebnissen keinen Zusatznutzen abgeleitet. Das IQWiG hat den indirekten Vergleich für Teilpopulation a (IQWiG: Fragestellung 1, PD-L1-Expression \geq 50 %) anerkannt und bewertet, nicht hingegen für Teilpopulation b (IQWiG: Fragestellung 2, PD-L1-Expression < 50 %).</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf den folgenden Sachverhalt:</p> <p>Indirekter Vergleich (Teilpopulation b, PD-L1-Expression < 50 %): Nicht-Eignung aufgrund eines Hinweises auf mögliche Effektmodifikation beim Merkmal Abstammung</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland 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)
I.103f.	<p>Indirekter Vergleich (Teilpopulation b, PD-L1-Expression < 50 %): Nicht-Eignung aufgrund eines Hinweises auf mögliche Effektmodifikation beim Merkmal Abstammung</p> <p><u>Anmerkung:</u> <i>Das IQWiG schreibt in der Nutzenbewertung in Abschnitt I 4.1.3 („Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich“) unter „Patientencharakteristika“:</i></p> <p><i>Die Patientenpopulationen der relevanten Teilpopulationen der Studie POSEIDON und CA209-9LA sind mit Ausnahme des Merkmals Abstammung hinreichend vergleichbar (siehe Tabelle 23). Wie bei der Beschreibung der Patientencharakteristika beschrieben, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit weißer Abstammung in der Studie POSEIDON verglichen mit der Studie CA209-9LA wesentlich niedriger (60 % vs. 88 % jeweils bezogen auf beide Studienarme). Die größte Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht weißer Abstammung sind in beiden Studien asiatische Patientinnen und Patienten. Der Anteil der asiatischen Patientinnen und Patienten in der Studie POSEIDON war dabei größer verglichen mit der Studie CA209-9LA (31 % vs. 9 %). Aufgrund dieser</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit.</p> <p>Die beiden Studien POSEIDON und CA209-9LA weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Die Patientenpopulationen der relevanten Teilpopulationen der beiden Studien sind mit Ausnahme des Merkmals Abstammung hinreichend ähnlich.</p> <p>In der Studie POSEIDON ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer weißen Abstammung verglichen mit dem Anteil in der Studie CA209-9LA wesentlich niedriger (ca. 60 % vs. ca. 80 %). Der Anteil asiatischer Patientinnen und Patienten in der Studie POSEIDON war dabei größer verglichen mit der Studie CA209-9LA (31 % vs. 9 %). Dieser Unterschied ist dahingehend relevant, da sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie POSEIDON eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit deutlich qualitativen Unterschieden zwischen den Ergebnissen für asiatische und nicht</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>unterschiedlichen Anteile wurde für die Ähnlichkeitsprüfung die Relevanz des Merkmals Abstammung dahin gehend geprüft, ob es ein relevanter Effektmodifikator ist. Für die relevante Teilpopulation der Studie POSEIDON liegen dabei nur zum Datenschnitt 11.03.2022, nicht jedoch zum herangezogenen präspezifizierten Datenschnitt vom 12.03.2021 Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben vor. Zum Datenschnitt 11.03.2022 zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit deutlichen qualitativen Unterschieden zwischen den Ergebnissen für asiatische und nicht asiatische Patientinnen und Patienten. Für asiatische Patientinnen und Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie (HR: 1,45; 95 %-KI: [1,03; 2,06]), dagegen liegt für nicht asiatische Patientinnen und Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil vor (HR: 0,57; 95 %-KI: [0,45; 0,72]). In der Studie CA209-9LA liegen Subgruppenanalysen für das Merkmal Abstammung mit den Kategorien weiß versus asiatisch vor. In der relevanten Teilpopulation zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben sowohl für asiatische Patientinnen und Patienten als auch für Patientinnen und Patienten mit weißer Abstammung ein Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie, wobei dieser für asiatische Patientinnen und Patienten ausgeprägter war (HR: 0,19; 95 %-KI: [0,05; 0,69] vs. HR: 0,67; 95 %-KI: [0,53; 0,84]). Es zeigte sich jedoch</i></p>	<p>asiatische Patientinnen und Patienten zeigt. In der Studie CA209-9LA zeigt sich dagegen keine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Abstammung.</p> <p>Aus Sicht der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens spiegelt sich dieser Unterschied zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patientinnen und Patienten in der Evidenz nicht wieder.</p> <p>Dennoch stellt das Merkmal Abstammung in der vorliegenden Datenkonstellation einen relevanten Effektmodifikator vor allem aufgrund der qualitativen Effektmodifikation in der Studie POSEIDON dar. Entsprechende Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes wurden von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen somit relevante Unterschiede zwischen den beiden Studien vor, sodass der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p> <p><u>Fazit</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>keine statistisch signifikante Effektmodifikation ($p = 0,058$) für das Merkmal Abstammung. Insgesamt stellt damit das Merkmal Abstammung in der vorliegenden Datenkonstellation einen relevanten Effektmodifikator vor allem aufgrund der qualitativen Effektmodifikation in der Studie POSEIDON dar. In der Gesamtschau der vorliegenden Angaben zum Merkmal Abstammung für die relevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und CA209-9LA wird für die Fragestellung 2 die Ähnlichkeitsannahme der Patientenpopulationen zwischen den Studien daher verworfen.</i></p> <p><u>Position AbbVie</u></p> <p>Für die Teilpopulation b (PD-L1-Expression < 50 %) hat der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich vorgelegt, in dem die zu bewertende Therapie (Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie) gegenüber der gewählten ZVT-Option (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie verglichen wurde. Hierfür wurden die Studien POSEIDON und CA209-LA zugrunde gelegt.</p> <p>Das IQWiG hat die Ähnlichkeit dieser Studien bewertet und dabei festgestellt, dass das Studiendesign der beiden Studien sehr ähnlich</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie POSEIDON mit der Studie CA209-9LA über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Auf Grund relevanter Unterschiede in den Patientenpopulation der beiden Studien hinsichtlich des Merkmals Abstammung, welches in der Studie POSEIDON einen relevanten, qualitativen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt, sowie der Tatsache, dass von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, sind die vorgelegten Daten nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist, dass die Patientencharakteristika bis auf das Merkmal Abstammung hinreichend vergleichbar sind, hingegen Unterschiede zwischen den beiden Studien im Brückenkomparator (platinbasierte Chemotherapie) bestehen, die jedoch nicht dazu führen, dass die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich grundsätzlich infrage gestellt wird. Dennoch hat das IQWiG die Studien als nicht hinreichend ähnlich und somit den indirekten Vergleich als nicht geeignet für die Nutzenbewertung erachtet. Einziger Grund hierfür sind Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der Abstammung der Patientinnen und Patienten, verbunden mit einem Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung (Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) in der relevanten Teilpopulation der Studie POSEIDON).</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zeigte keine signifikanten Unterschiede beim OS zwischen der zu bewertenden Therapie und der ZVT. Mit Blick auf den deutschen Versorgungskontext ist der indirekte Vergleich tendenziell als konservativ zu erachten. In der Subgruppenanalyse des OS nach Abstammung in der Studie POSEIDON für Durvalumab + Tremelimumab + platinhaltige Chemotherapie zeigte sich in der Subgruppe mit nicht-asiatischer Abstammung ein besseres Outcome als in der Subgruppe mit asiatischer Abstammung. Es ist aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit asiatischer Abstammung in der</p>	<p>mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie POSEIDON keine relevante Verzerrung zugunsten von Durvalumab + Tremelimumab + platinhaltiger Chemotherapie im indirekten Vergleich zu erwarten.</p> <p>AbbVie erachtet es nicht für gerechtfertigt, dass ein adjustierter indirekter Vergleich allein auf Basis einer möglichen Effektmodifikation in einer Subgruppenanalyse einer der Studien nicht bewertet wird. Wie das IQWiG im Methodenpapier ausführt, ist bei der Interpretation von Subgruppenanalysen zu beachten, dass bei der Analyse zahlreicher Subgruppen eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt (4). Dies gilt umso mehr, wenn Subgruppenanalysen wie im vorliegenden Fall post-hoc für eine Teilpopulation einer Studie durchgeführt werden.</p> <p>In der Studie POSEIDON zeigt sich bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation kein relevanter Subgruppeneffekt durch das Merkmal Abstammung: In der Subgruppenanalyse des OS nach Abstammung sind die Effekte für asiatische und nicht-asiatische Patientinnen und Patienten gleichgerichtet zugunsten von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie (asiatisch: numerischer Vorteil mit einer Hazard-Ratio von 0,97 (95%-KI: [0,71; 1,30]), nicht-asiatisch: statistisch signifikanter Vorteil mit einer Hazard-Ratio von 0,65 (95%-KI: [0,53; 0,80]) (5, 6). Es ist</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>somit nicht von einer fazitrelevanten Einschränkung der Wirksamkeit von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie spezifisch bei Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung auszugehen.</p> <p>AbbVie vertritt die Auffassung, dass der vorgelegte indirekte Vergleich bewertbar ist und ein Signal in einer Subgruppenanalyse nicht maßgeblich für die Eignung eines indirekten Vergleichs für die Nutzenbewertung sein sollte, wenn wie im vorliegenden Fall alle weiteren Kriterien für die Ähnlichkeit der einbezogenen Studien hinreichend erfüllt sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich für die Teilpopulation b (PD-L1-Expression < 50 %) ist bewertbar, da die Ähnlichkeit der Studien hinreichend gegeben ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC). Projekt A23-29 und A23-31, IQWiG-Bericht Nr. 1592 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6493/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tremelimumab_D-923.pdf. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
2. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022230>. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
3. AstraZeneca. Fachinformation Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024003>. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
5. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR): Tremelimumab AstraZeneca (International non-proprietary name: tremelimumab). Procedure No. EMEA/H/C/004650/0000. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
6. Johnson ML, Cho BC, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol. 2023;41(6):1213-27.

5.3 Stellungnahme: Eisai GmbH

Datum	21.07.2023
Stellungnahme zu	Durvalumab/Imfinzi® Verfahrensnummer: 2023-04-01-D-921 Tremelimumab/Tremelimumab AstraZeneca Verfahrensnummer: 2023-04-01-D-923
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 2023) • „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 2023) • „Lenvima® ist indiziert in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.“ (Eisai GmbH 2023) 	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ und eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (POA) vor.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des sog. LEAP-Studienprogrammes (Lenvatinib + Pembrolizumab) werden u.a. die folgenden Indikationserweiterungen 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). Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006 läuft seit März 2019. Mit einer Einreichung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wird im Februar 2024 gerechnet.• Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in erwachsenen Patienten/innen mit fortgeschrittenem und metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinom Stadium IV, die zuvor mit platinhaltiger Doublet-Chemotherapie und Immuntherapie (in Kombination oder sequentiell) behandelt wurden und einen Progress haben (Zweitlinientherapie, vorläufiges Anwendungsgebiet). Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008 läuft seit Juni 2019. Mit einer Einreichung bei der EMA wird im November 2023 gerechnet.	<p>Unter 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.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht.</p> <p>Vom G-BA wird in Bezug auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung 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 differenziert:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in \geq 50 % der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab.</p> <p>Auch in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird als Behandlungsstandard die Monotherapie mit einem ICI benannt. Hierbei wird auf signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Februar 2022 hat Eisai ein erstes Beratungsgespräch für die geplante Erstlinienzulassung im kleinzelligen Lungenkarzinom (LEAP-006) beim G-BA wahrgenommen. Im September 2022 hat Eisai dann auch für die geplante Zweitlinienindikation (LEAP-008) ein Beratungsgespräch beim G-BA wahrgenommen. Die Aktualisierung der S3-Leitlinie und deren potenziellen Konsequenzen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie machte eine erneute G-BA Beratung für beide Therapielinien notwendig, diese wurden im Juni 2023 durchgeführt.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Imfinzi® lautet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“ (AstraZeneca GmbH 2023b) <p>Das Anwendungsgebiet von Tremelimumab AstraZeneca lautet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“ (AstraZeneca GmbH 2023a) 	<p>und progressionsfreien Überleben bei geringeren Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie abgestellt. Die AkdÄ verweist zusätzlich auf die Versorgungspraxis, wo sich die Therapie mit ICI durchgesetzt hat.</p> <p>In der schriftlichen Äußerung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Platin-haltigen Chemotherapie als Alternative zu den ICI-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hoher Tumorlast bzw. rasches Tumorwachstum angesehen. Auch in aktuellen Leitlinien werden Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie empfohlen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unterschieden. In aktuellen Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 empfohlen. Aus der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht ebenfalls hervor, dass die Behandlungsauswahl durch zusätzliche Parameter beeinflusst wird. Dazu werden insbesondere der Allgemeinzustand und die Komorbidität gezählt.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Durvalumab/Imfinzi® in Kombination mit Tremelimumab AstraZeneca im Anwendungsgebiet nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Berücksichtigung von Kriterium 3 zur Bestimmung der ZVT gem. Kapitel 5, § 6 VerfO des G-BA</u></p> <p>Im Bericht Nr. 1592 (A23-29, A23-31) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird u.a. im Kapitel 2 (Fragestellung) die zweckmäßige Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wiedergegeben (IQWiG 2023).</p> <p>Fragestellung 1 (Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen; Erstlinientherapie):</p> <ul style="list-style-type: none">○ Pembrolizumab als Monotherapie <u>oder</u>○ Atezolizumab als Monotherapie <u>oder</u>○ Cemiplimab als Monotherapie <u>oder</u>	<p>mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoption steht zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.</p> <p>In der Gesamtschau werden vom G-BA auf Basis der aktuellen Evidenzlage für diese Patientengruppe Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab jeweils als Monotherapie sowie die Kombinationstherapien Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) <u>oder</u> ○ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> ○ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> ○ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> ○ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>Fragestellung 2 (Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen; Erstlinientherapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und 	<p>Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen werden in den aktuellen Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorphistologie formuliert.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab, Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorphistologie empfohlen. Dies wird unterstützt durch die schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die auf den Überlebensvorteil dieser Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> ○ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) <u>oder</u> ○ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> ○ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> ○ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) <u>oder</u> ○ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed; nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) <u>oder</u> ○ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) 	<p>eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoption steht die Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.</p> <p>Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von < 50 % angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen zugelassen. In aktuellen Leitlinien wird die Monotherapie mit Atezolizumab entsprechend der Zulassung sowie unabhängig vom ECOG PS empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der aktuellen Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen. Laut der schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monochemotherapie. Zusätzlich wird ausgeführt, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, diese Unterschiede allerdings nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten gezeigt wurden. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit werden die beiden Platinderivate von den Fachgesellschaften als äquieffektiv bezeichnet. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Herleitung der ZVT erfolgt anhand der Kriterien gemäß Kapitel 5, § 6 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und beruht auf folgender Rationale (G-BA 2023):</p> <p>Der Gesetzgeber hat in § 6 (2) der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) folgende Feststellungen zur Bestimmung der ZVT getroffen (BMJV 2017):</p> <p>„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 (1) SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.“</p> <p>Gemäß § 6, 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind bei der Bestimmung der ZVT insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (G-BA 2023):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das AWG haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. 	<p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. 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).</p> <p>Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) sowie die Kombinationstherapien aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC); Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Carboplatin in Kombination mit einem</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im AWG gehören.</p> <p>Für folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen wurde durch den G-BA ein Zusatznutzen festgestellt, weshalb diese für die ZVT-Bestimmung bevorzugt herangezogen werden sollten:</p> <p>Fragestellung 1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab (Beschluss vom 03.08.2017, Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274)• Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Beschluss vom 19.09.2019, Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) <p>Fragestellung 2:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie (Beschluss vom 03.06.2021, Vorgangsnummer 2020-12-15-D-629) bzw. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie (Beschluss vom 03.06.2021, Vorgangsnummer 2020-12-15-D-628)	<p>Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Beschluss vom 19.09.2019, Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) <p>Für die anderen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen hat der G-BA in der jeweiligen Nutzenbewertung keinen patientenrelevanten Nutzen festgestellt. Trotzdem nimmt der G-BA diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in die ZVT mit auf und führt diese als gleichwertige Therapieoptionen gegenüber denen auf, für die der G-BA bereits einen Zusatznutzen festgestellt hat.</p> <p>Eisai bittet den G-BA, Kriterium 3 bei der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Kapitel 5, § 6 der Verfahrensordnung angemessen zu berücksichtigen.</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)

Literaturverzeichnis

- AstraZeneca GmbH (2023a): Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Februar 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 19.07.2023.
- AstraZeneca GmbH (2023b): IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, April 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 19.07.2023.
- BMJV (2017): Bundesministerium der Justiz, 2017. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): § 6 Zweckmäßige Vergleichstherapie. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__6.html, abgerufen am: 19.07.2023.
- Eisai GmbH (2023): Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln, März 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 19.07.2023.
- G-BA (2023), 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 und zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.02.2023 B3 in Kraft getreten am 4. Februar 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>, abgerufen am: 19.07.2023.
- IQWiG (2023): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1592 (A23-29 und A23 31) - Tremelimumab und Durvalumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0, Juni 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6485/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-921.pdf. Abgerufen am: 19.07.2023.

5.4 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	21. Juli 2023
Stellungnahme zu	Tremelimumab/ (Imjudo®) Vorgangsnummer 2023-04-01-D-923 Durvalumab / (Imfinzi®) Vorgangsnummer 2023-04-01-D-921
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platin-basierter Chemotherapie beim nicht-kleinzelligen, EGFR/ALK-negativen Lungenkarzinom in der Erstlinie beauftragt. Diese wurde am 03.07.2023 veröffentlicht (1).</p> <p>Roche nimmt zu den folgenden Punkten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adjustierter indirekter Vergleich - Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG PS \geq2) /Heranziehen der globalen Kohorte ohne chinesische Patienten - Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) 	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Adjustierter indirekter Vergleich</p> <p>Roche begrüßt, dass trotz teilweiser Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika sowie insbesondere dem Brückenkomparator der 3 Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042, der adjustierte indirekte Vergleich für die Teilpopulation mit PD-L1-Expression \geq 50 % anerkannt wird.</p> <p>Allerdings bewertet das IQWiG die Ergebnisse für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen UEs als nicht ausreichend ergebnissicher und lässt diese daher nicht in den indirekten Vergleich einfließen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Nebenwirkungen</u></p> <p>Für die Studie POSEIDON liegen für den prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da sich die Angaben zur Gesamtpopulation für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs zwischen diesem prädefinierten Datenschnitt und dem vom pharmazeutischen</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Auffassung von Roche sind die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen insbesondere der SUE und Abbruch wegen UEs aus dem indirekten Vergleich, trotz des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene für die Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Durch das Nicht-Heranziehen dieser Daten wird klinisch relevante Evidenz nicht berücksichtigt.</p> <p>Übertragbarkeit der Studiendaten auf Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG PS ≥ 2) / Heranziehen der globalen Kohorte ohne chinesische Patienten</p> <p>Das IQWiG bewertet für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Relevanz des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) wie folgt:</p> <p>“Bei der Fragestellung 2 berücksichtigt der pU jedoch nicht die Einschränkung, dass die gewählte Option nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0–1 eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Für Fragestellung 2 können somit nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.”</p> <p>Laut den Daten des Cancer Research Institute Surveillance Program (CRISP) machen Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 einen Anteil von 12.8 % der Gesamtpopulation aus (2).</p> <p>Roche begrüßt hingegen, dass es in der vorliegenden Datensituation, dem Fehlen von insgesamt maximal Daten von 15 % aller</p>	<p>Unternehmer im Dossier vorgelegten Datenschnitten (25.10.2021 bzw. 22.03.2022) nicht relevant voneinander unterscheiden, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) weichen die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 und dem vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Datenschnitt vom 25.10.2021 dagegen relevant voneinander ab, sodass für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten aus der Studie POSEIDON für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt</i></p> <p>Es sind bei fast allen Patientinnen und Patienten der für den indirekten Vergleich bewertungsrelevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 UEs aufgetreten.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs ergibt sich durch das offene Studiendesign der beiden Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 jeweils ein hohes Verzerrungspotential, sodass die Daten aufgrund</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschlossener Patienten als vertretbar angesehen wird, die globale Kohorte ohne chinesische Patienten heranzuziehen.</p>	<p>einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für den indirekten Vergleich geeignet sind.</p> <p><i>PRO-CTCAE und Immunvermittelte UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte PRO-CTCAE sowie immunvermittelte UEs liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Tremelimumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p>
<p>Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Auf S. 46ff. der Nutzenbewertung nennt das IQWiG die patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung eingehen sollten. Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) ist hier nicht aufgeführt, wird aber von Roche als patientenrelevant in der Indikation NSCLC angesehen, wie im Folgenden begründet.</p> <p>Die Patientenrelevanz des gewählten Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Jede Linderung von Symptomen, klinisch diagnostizierbare Therapieansprache sowie ein verzögerter Progress entspricht einem	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieerfolg, der aus Sicht von Roche im Interesse des Patienten liegt und entsprechend relevant ist.</p> <ul style="list-style-type: none">- Bedingt durch den Krankheitsprogress kann es zum Neuauftreten bzw. zur Verschlechterung Lungenkrebs-spezifischer Symptome (wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit oder Schmerzen) kommen. Weiterhin geht ein Fortschreiten der Erkrankung oft mit Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Angstzuständen und Depressionen einher. Der Krankheitsprogress in diesem Erkrankungsstadium und die sich anschließenden weiteren Therapielinien sind von einer deutlichen Einschränkung der Therapieoptionen und einer gegenüber den Vortherapien geringere Ansprechrate der Therapie begleitet. Im Falle eines erneuten Wechsels auf ein chemotherapeutisches Behandlungsregime ergeben sich für den Patienten, bedingt durch die intravenöse Applikationsform und das Nebenwirkungsprofil der Substanzen, weitere Einschränkungen der Lebensqualität.- Die Anerkennung der Relevanz von PFS als patientenrelevanter Endpunkt spiegelt sich darin wieder, dass verschiedene Arzneimittelzulassungen auf dem primären Endpunkt PFS basieren und auch die EMA PFS als patientenrelevant sieht (3).- Laut IQWiG dienen die Anforderungen, welche die EMA an die Zulassung eines Arzneimittels stellt, lediglich dem Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, was bedingt, dass PFS zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen werden kann. Entgegen dieser Meinung vertritt Roche	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Position, dass die voneinander abweichenden Anforderungen der Zulassungsbehörde und des IQWiG sich nicht automatisch ausschließen und keinen Einfluss auf die von der EMA beschriebene Patientenrelevanz von PFS haben.</p> <p>- Diese Sicht wird durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) unterstrichen, die PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt betrachtet, der bei der Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (4). Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen NSCLC-Patienten zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (5). Damit wird die Patientenrelevanz von PFS auch aus Patientenperspektive bestätigt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Vorgeschlagene Änderung: keine	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Nutzenbewertung: Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC): Projekt: A23-29; A23-31, IQWiG-Berichte – Nr. 1592; 29.6.2023.
2. AIO, iOMEDICO AG. CRISP main project (AIO-TRK-0315): Quarterly report Q1/2023 (database cut 31 Mar 2023); 31.3.2023.
3. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [aufgerufen am: 19.07.2023].
4. DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 19.07.2023].
5. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*; 16(6):657–70, 2015. doi: 10.1007/s10198-014-0622-4.

5.5 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Durvalumab / Imfinzi®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
II.11, Zeile 18 ff	<p>Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Anmerkung: „Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD führt die Hinzunahme der progredienten Patient:innen zu einer Überschätzung. Um Konsistenz zu vergangenen Verfahren zu wahren, sollte laut MSD die Patientenzahlberechnung die progredienten Patienten nicht mitberücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 14 917 bis 24 029 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression \geq 50 %: 3 863 bis 6 848 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression $<$ 50 %: 10 606 bis 17 806 Patientinnen und Patienten).</p>

5.6 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	24.07.2023
Stellungnahme zu	Durvalumab/ Imfinzi®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen 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. I.10 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 2 stellt das IQWiG die Einteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) mit folgender Unterteilung dar:</p> <p>Fragestellung 1: <i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen; Erstlinientherapie</i></p> <p>Fragestellung 2: <i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen; Erstlinientherapie</i></p> <p><i>„Bei der Fragestellung 2 berücksichtigt der pU jedoch nicht die Einschränkung, dass die gewählte Option nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0–1 eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.“</i></p> <p>ZVT bildet die medizinische Praxis nicht adäquat ab</p> <p>Die Unterteilung der ZVT basierend auf der PD-L1 Expression kann nicht in Gänze nachvollzogen werden. Denn einzig die PD-L1-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ und eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP),</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Expression von $\geq 50\%$ ist in den medizinischen Leitlinien (AWMF 2023, Onkopedia 2022) vorrangig für die Therapiewahl. Die Leitlinien unterteilen in die Expression des Immunmarkers PD-L1 $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie unabhängig von der PD-L1-Expression auf Tumorzellen oder Tumor-infiltrierenden Tumorzellen. Der getroffenen Einteilung des IQWiG / G-BA kann daher nicht gefolgt werden, da sie im Widerspruch zu den medizinischen Leitlinien und damit der gängigen Praxis steht.</p> <p>Des Weiteren wird eine Therapieempfehlung unabhängig vom ECOG Performance Status (ECOG PS) in den medizinischen Leitlinien (AWMF 2023, Onkopedia 2022) getroffen. Die Unterteilung des IQWiG / G-BA der ZVT basierend auf den ECOG PS ist daher nicht nachvollziehbar, vgl. Abbildung 1.</p>	<p>der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (POA) vor.</p> <p>Unter 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.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.</p> <p>Vom G-BA wird in Bezug auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung 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 differenziert:</p>

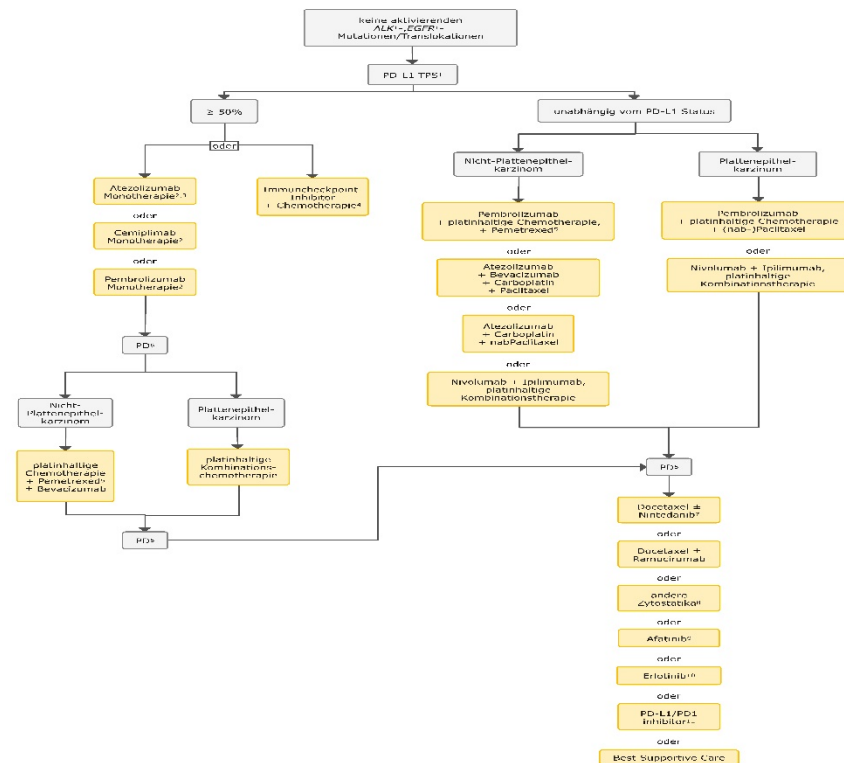


Abbildung 1: Algorithmus für nicht-molekular stratifizierte Therapien im NSCLC

Quelle: (Onkopedia 2022)

Vorgeschlagene Änderung:

Die Einschränkung in Abhängigkeit vom ECOG PS der ZVT entgegen dem arzneimittelrechtlichen Zulassungsstatus sollte aufgehoben werden. Zusätzlich ist die Einschränkung der ZVT für die PD-L1-Expression < 50 % entgegen den medizinischen Leitlinien aufzuheben.

a) Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab.

Auch in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird als Behandlungsstandard die Monotherapie mit einem ICI benannt. Hierbei wird auf signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben bei geringeren Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie abgestellt. Die AkdÄ verweist zusätzlich auf die Versorgungspraxis, wo sich die Therapie mit ICI durchgesetzt hat.

In der schriftlichen Äußerung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Platin-haltigen Chemotherapie als Alternative zu den ICI-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hoher Tumorlast bzw. rasches Tumorstadium angesehen. Auch in aktuellen Leitlinien werden Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie empfohlen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unterschieden. In aktuellen Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 empfohlen. Aus der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht ebenfalls hervor, dass die Behandlungsauswahl durch zusätzliche Parameter beeinflusst wird. Dazu werden insbesondere der Allgemeinzustand und die Komorbidität gezählt.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoption steht zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.</p> <p>In der Gesamtschau werden vom G-BA auf Basis der aktuellen Evidenzlage für diese Patientengruppe Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab jeweils als Monotherapie sowie die Kombinationstherapien Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für</p>

Stellungnehmer: Amgen 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>Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen werden in den aktuellen Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorphistologie formuliert.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab, Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorphistologie empfohlen. Dies wird unterstützt durch die schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die auf den Überlebensvorteil dieser Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoption steht die Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von < 50 % angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen zugelassen. In aktuellen Leitlinien wird die Monotherapie mit Atezolizumab entsprechend der Zulassung sowie unabhängig vom ECOG PS empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der aktuellen Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen. Laut der schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monochemotherapie. Zusätzlich wird ausgeführt, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, diese Unterschiede allerdings nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten gezeigt wurden. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit werden die beiden Platinderivate von den Fachgesellschaften als äquieffektiv bezeichnet. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. 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).</p> <p>Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) sowie die Kombinationstherapien aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem</p>

Stellungnehmer: Amgen 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>platteneithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-platteneithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-platteneithelialen NSCLC); Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebshilfe; Deutsche Krebsgesellschaft; AWMF) 2023. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 2.2, 2023, AWMF-Registernummer: 020-007OL. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf, abgerufen am: 18.07.2023.
2. Onkopedia 2022. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 18.07.2023.

5.7 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. Juli 2023
Stellungnahme zu	Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC), Nr. 1592, A23-19, Version 1.0, Stand: 29.06.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Bei Lungenkarzinomen wird zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small cell lung cancer, SCLC) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non small cell lung cancer, NSCLC) unterschieden. Aufgrund der niedrigeren Zellteilungsrate ist die Prognose des NSCLC besser als beim SCLC. Auch das NSCLC wird jedoch häufig erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Anhand der Tumor-Lymphknoten-Metastasen(TNM)-Klassifikation werden vier Tumorstadien unterschieden. Während die Tumorstadien I und II frühe Krankheitsphasen abbilden, beschreibt Stadium III das lokal fortgeschrittene NSCLC und Stadium IV das NSCLC mit Fernmetastasen.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Durvalumab ist seit 15.10.2018 auf dem deutschen Markt. Die Zulassung bei NSCLC war zunächst als Monotherapie auf das lokal fortgeschrittene, inoperable Tumorstadium (PD-L1 \geq 1 %) bei Patientinnen und Patienten beschränkt, deren Krankheit nach platinbasierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Am 30.01.2023 wurde Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie auch zugelassen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, sofern keine sensibilisierenden EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutationen oder ALK(anaplastische Lymphomkinase)-positiven Mutationen vorliegen.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durvalumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an den Liganden PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) bindet und diesen neutralisiert. Die Aktivierung des Immuncheckpoint PD-1 durch PD-L1 hemmt die T-Zell-vermittelte Zytolyse. Durvalumab soll das inhibierende Signal an die T-Zelle unterbinden und dadurch zu einer gesteigerten Immunreaktion gegen den Tumor führen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. I.25	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Durvalumab wird bewertet bei Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Durvalumab</p> <table border="1" data-bbox="331 799 1200 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 799 454 863">Fragestellung</th> <th data-bbox="454 799 696 863">Indikation</th> <th data-bbox="696 799 1200 863">Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a,b}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 863 1200 911">erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC; Erstlinientherapie^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 911 454 1375">1</td> <td data-bbox="454 911 696 1375">mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen^c</td> <td data-bbox="696 911 1200 1375"> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab als Monotherapie oder • Atezolizumab als Monotherapie oder • Cemiplimab als Monotherapie oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/ </td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC; Erstlinientherapie ^d			1	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab als Monotherapie oder • Atezolizumab als Monotherapie oder • Cemiplimab als Monotherapie oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/ 	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}									
erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC; Erstlinientherapie ^d											
1	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab als Monotherapie oder • Atezolizumab als Monotherapie oder • Cemiplimab als Monotherapie oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/ 									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) 	
	2	<p>mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen^c</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder • Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder • Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e; nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 2) oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 2) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Vom G-BA bei der Festlegung der ZVT bezeichnet als Patientenpopulation ohne genomische EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Wortlaut gemäß Fachinformation verwendet.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen/Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>e. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die festgelegte ZVT sachgerecht. Die leitliniengerechte Therapie des NSCLC richtet sich nach der Tumorhistologie, der PD-L1-Expression und dem Vorliegen von Treibermutationen. Auch der Allgemeinzustand beeinflusst die individuellen Therapieoptionen (1;2). Ein verbreitetes Instrument zur Einschätzung des Allgemeinzustands ist dabei der ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status).</p> <p>Die alleinige platinbasierte Chemotherapie, die in der Studie POSEIDON als Vergleichstherapie durchgeführt wurde, konnte vermutlich für Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne ALK-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder EGFR-Aberration bei Rekrutierungsbeginn am 27.06.2017 nicht mehr als „best proven intervention“ im Sinne der Helsinki-Deklaration gelten: Die Keynote-024-Studie, die für diese Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie zeigte, wurde am 10.11.2016 vollpubliziert (3), die FDA(U. S. Food & Drug Administration)-Zulassung für Pembrolizumab in dieser Indikation erfolgte am 24.10.2016, die Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 20.07.2017.</p> <p>Der pU folgt in seiner Auswahl der vorgegebenen ZVT. Bei Fragestellung 2 wählt er allerdings eine Therapieoption aus, die auf Patienten mit ECOG-PS 0–1 beschränkt ist.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.28–I.59, I.83–I.103</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 85–99, S. 261–273, S. 307–324</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt für beide Fragestellungen einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor. Dabei wird die Kombination Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierte Chemotherapie gegen Pembrolizumab (Fragestellung 1, PD-L1-Expression $\geq 50\%$) bzw. gegen die Kombination Nivolumab/Ipilimumab/platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2, PD-L1-Expression $< 50\%$) verglichen. Aufseiten der Intervention werden hierfür die Studie POSEIDON und auf der Vergleichsseite die Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (Fragestellung 1) bzw. CA209-9LA (Fragestellung 2) herangezogen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei allen Studien handelt es sich um multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit ähnlichen Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC im Stadium IV • keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation • ECOG-PS \leq 1 • keine vorangegangene systemische Therapie <p>Die Studie CA209-9LA schloss darüber hinaus auch Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie ein; diese machten jedoch nur 2 % der Studienpopulation aus.</p> <p>Insgesamt ergeben sich folgende, für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen mit PD-L1-Expression \geq 50 % (Fragestellung 1) bzw. PD-L1-Expression $<$ 50 % (Fragestellung 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fragestellung 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> - POSEIDON: n = 101 (Intervention), n = 97 (Vergleichsarm) - KEYNOTE-024: n = 154 (Intervention), n = 151 (Vergleichsarm) - KEYNOTE-042: n = 299 (Intervention), n = 300 (Vergleichsarm) • <u>Fragestellung 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> - POSEIDON: n = 237 (Intervention), n = 240 (Vergleichsarm) - CA209-9LA: n = 262 (Intervention), n = 235 (Vergleichsarm) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zu nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Studienabbruch. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS; KEYNOTE-024), das Gesamtüberleben (OS; KEYNOTE-042 und CA209-9LA) bzw. PFS und OS (POSEIDON). Die untersuchten Patienten waren im Median zwischen 62 und 66 Jahre alt und überwiegend männlich (60–82 % Männer). Insgesamt sind die Patientenpopulationen von POSEIDON und KEYNOTE-024/KEYNOTE-042 bzw. CA209-9LA vergleichbar, allerdings ist in der Studie POSEIDON der Patientenanteil mit weißer Abstammung deutlich niedriger als in den übrigen Studien (Fragestellung 1: 50 % vs. 82 %, Fragestellung 2: 60 % vs. 88 %). Die größte Gruppe der Patienten mit nicht weißer Abstammung sind in allen Studien asiatische Patienten.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.59–I.66, I.103–I.108</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 99–100, S. 273–275, S. 324–327</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Entsprechend den Einschlusskriterien der Studien POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 und CA209-9LA wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand untersucht (ECOG-PS ≤ 1). Es liegen somit keine Daten für Patienten mit ECOG-PS > 1 vor, obgleich diese Population ebenfalls von der Zulassung umfasst wird.</p> <p>In der Studie POSEIDON ist der Patientenanteil mit weißer Abstammung niedriger als in den übrigen Studien (siehe oben). Für Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % zeigten Subgruppenanalysen keine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Region (POSEIDON) bzw. Hautfarbe (KEYNOTE-024), was als hinreichende Annäherung an das Merkmal Abstammung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betrachtet wird. Bei Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % besteht jedoch in der Studie POSEIDON eine qualitative, statistisch signifikante Effektmodifikation für asiatische (Hazard Ratio [HR] 1,45; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,03–2,06) und nicht asiatische Patienten (HR 0,57; 95 % CI 0,45–0,72). Das IQWiG verwirft deshalb die Ähnlichkeitsannahme der Patientenpopulationen zwischen den Studien POSEIDON und CA209-9LA. Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass die für Fragestellung 2 vorgelegten Studien nicht für einen indirekten Vergleich geeignet sind.</p> <p>Die Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 bzw. KEYNOTE-042 unterscheiden sich hinsichtlich des Brückenkomparators platinbasierte Chemotherapie (siehe IQWiG Seite I.62–I.64). Diese Unterschiede stellen jedoch laut IQWiG die Eignung der Studien für einen indirekten Vergleich nicht grundsätzlich in Frage. Auch aus Sicht der AkdÄ kann der durch den pU vorgelegte indirekte Vergleich für Fragestellung 1 herangezogen werden.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.67–I.79</p> <p>Dossier pU Modul 4A S.190–250, S. 276–295, S. 328–361</p> <p>Dossier pU Anhang 4-G S.1524–1644</p>	<p>Endpunkte</p> <p>Für Fragestellung 1 zieht das IQWiG den Datenschnitt der Studie POSEIDON vom 12.03.2021 heran, da dieser den prädefinierten finalen Datenschnitt für das OS darstellt. Der indirekte Vergleich zeigt für das <u>OS</u> von Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % keinen signifikanten Unterschied (HR 0,97; 95 % CI 0,67–1,41) zwischen der Studie POSEIDON (HR 0,65; 95 % CI 0,47–0,89) und den gepoolten Daten aus KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (HR 0,67; 95 % CI 0,56–0,80).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Vergleichsarm der Studie POSEIDON erfolgten bei einem unklaren Anteil der Patienten ab Zyklus 5 die <u>Erhebungen zu Patient Reported Outcomes (PRO)</u> nicht synchron zum Therapiezyklus. Dadurch wird die Belastung durch die Behandlung in den Studienarmen ungleich abgebildet. Die PRO-Daten der Studie POSEIDON sind deshalb aus Sicht des IQWiG nicht verwertbar. Nach Einschätzung des IQWiG liegen keine ausreichend ergebnissicheren Daten zu <u>Nebenwirkungen</u> vor (unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen und hoher Anteil an unvollständigen Beobachtungen in den Studien POSEIDON und KEYNOTE-024). Die AkdÄ schließt sich dem IQWiG bezüglich der Aussagen zu den PRO-Erhebungen und zu den Nebenwirkungen an.</p> <p>Bei mindestens gleichwertiger Effektivität von Pembrolizumab ist aus klinischer Sicht die Pembrolizumab-Monotherapie einer Triple Therapie mit Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierter Chemotherapie vorzuziehen. Bisher zeigte keine Studie für ein solches Triplet aus PD(-L)1-Inhibitor/CTLA(cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein)-4-Inhibitor/platinbasierter Chemotherapie einen Überlebens- oder Morbiditätsvorteil gegenüber einer Monotherapie mit einem PD(-L)1-Inhibitor. Direkte Vergleiche zur Verträglichkeit liegen nicht vor. Beim indirekten Vergleich der Populationen mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aus der POSEIDON- und der Keynote-24-Studie zeigten sich für die Kombination Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab statistisch signifikant höhere Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen (UE) unter der Triple-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie (HR 1,76; 95 % CI 1,26–2,54) sowie an schweren UE mit CTCAE(Common Terminology Criteria of Adverse Events)-Grad ≥ 3 (HR 1,80; 95 % CI 1,19–2,73). Aufgrund der oben beschriebenen, unzureichenden Datenqualität ist eine Unterlegenheit der Triple-Therapie bezüglich der Verträglichkeit nicht formal gesichert. Aus klinischer Sicht erscheint es jedoch plausibel, dass eine Triple-Therapie schlechter verträglich ist als eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder einem anderen PD-1- oder PD-L1-gerichteten Antikörper.</p> <p>Wie oben dargestellt, sind die Studien POSEIDON und CA209-9LA ungeeignet für einen indirekten Vergleich. Der vom pU für Fragestellung 2 vorgelegte Vergleich zeigt einen numerischen Vorteil bezüglich des OS unter der Kombination Nivolumab/Ipilimumab/platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu der Kombination Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierte Chemotherapie (HR 1,31; 95 % CI 0,98–1,76; p = 0,0734). Aus klinischer Sicht hat die Kombination aus Nivolumab/Ipilimumab/platinbasierter Chemotherapie den Vorteil, dass die Chemotherapie hier lediglich zwei statt vier Zyklen umfasst.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.79–I.82, I.108–I.111</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen als nicht belegt an, da sich für den Endpunkt OS im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt (Fragestellung 1) bzw. der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann (Fragestellung 2, sowie Endpunkte zur Morbidität und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität in Fragestellung 1). Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG. Auch der pU beansprucht für beide Fragestellungen keinen Zusatznutzen. Bei beiden Fragestellungen ist aus Sicht der AkdÄ eine Unterlegenheit von Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierte Chemotherapie gegenüber der ZVT möglich.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittels Imfinzi mit dem Wirkstoff Durvalumab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Imfinzi in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt (gekürzte Fassung):</p> <p>a) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils als Monotherapie sowie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.</p> <p>Patientengruppe a)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (Studie POSEIDON) gegenüber Pembrolizumab (Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanter Unterschied.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede im Endpunkt SUE. Für schwere UEs (CTCAE ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (Studie POSEIDON) gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Studie CA209-9LA) vor.</p> <p>Auf Grund relevanter Unterschiede in den Patientenpopulation der beiden Studien hinsichtlich des Merkmals Abstammung, welches in der Studie POSEIDON einen relevanten, qualitativen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt, sowie der Tatsache, dass von Seiten des pharmazeutischen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unternehmers keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, sind die vorgelegten Daten nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2023). AWMF-Register-Nummer: 020/007OL. Langversion 2.1, Stand: Dezember 2022.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - non-small cell lung cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 11. Juli 2023). Version 3.2023, Stand: 13. April 2023.
3. 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 2016; 375: 1823-1833.

5.8 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.7.2023
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

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 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Durvalumab (Imfinzi) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Durvalumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen: (A) mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und (B) mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$. Für beide Patient:innengruppen wird eine Reihe an alternativen Vergleichstherapien festgelegt. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patient:innengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Aus dem adjustierten indirekten Vergleich leitet das IQWiG für (A) keine Effekte ab. Für (B) sei der vorgelegte indirekte Vergleich ungeeignet. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht. Als Arzneimittel, das in einer Kombinationstherapie mit Dupilumab eingesetzt werden kann, wurde vom G-BA im Entwurf Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca) benannt.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich 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, jedoch die eigentliche Festlegung oder Gründe für die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dar-gelegt 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 Anwendungs-gebiet 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 des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</u></p> <p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Mono-therapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind, überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegen-stünde (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arznei-mittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 fest-gestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen</p>	<p>eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das</p>	<ul style="list-style-type: none"> - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p>Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.</p> <p>Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.</p> <p><u>Kombinationspartner</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der</p>	<p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. im Anwendungsgebiet zur Behandlung der HIV-Infektion fiktive Kombinationstherapien aus Fixkombinationen auf größtenteils dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Ähnlich abwegige Benennungen finden sich im Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen). Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zunehmend in Frage.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	<p>Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>a) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p> <p>Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p> <p>Referenzen:</p> <p>Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p> <p>Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“.</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023</p> <p><u>Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL</u></p> <p>Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

Stellungnehmer:

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

5.9 Stellungnahme AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Durvalumab, in Kombination mit Tremelimumab (NSCLC)
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, <i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie</i>

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 der Kombination von Durvalumb (Imfinzi®) mit Tremelimumab (Imjudo®) ist ein weiteres Verfahren zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Durvalumb / Tremelimumab ist zugelassen in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. 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 identischen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</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>PD-L1 TPS ≥50%</td> <td>ICI Monotherapie <u>oder</u> ICI in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 TPS <50%</td> <td>ICI in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie <u>oder</u> Platinhaltige Chemotherapie (ECOG PS 2)</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; ICI – Immuncheckpoint-Inhibitor</p>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	PD-L1 TPS ≥50%	ICI Monotherapie <u>oder</u> ICI in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-	PD-L1 TPS <50%	ICI in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie <u>oder</u> Platinhaltige Chemotherapie (ECOG PS 2)	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
PD-L1 TPS ≥50%	ICI Monotherapie <u>oder</u> ICI in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								
PD-L1 TPS <50%	ICI in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie <u>oder</u> Platinhaltige Chemotherapie (ECOG PS 2)	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

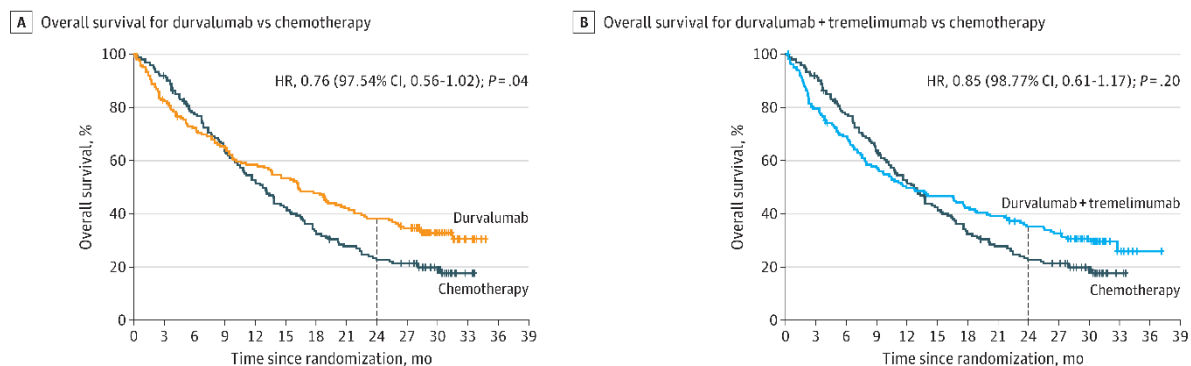
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Festlegung der ZVT entspricht weitgehend den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings kann auch bei Pat. mit anderen aktivierenden Mutationen die Indikation zu einer molekular-gezielten Erstlinientherapie bestehen, insbesondere bei reduziertem Allgemeinzustand. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist POSEIDON, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit drei Armen: Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie vs Durvalumab / Chemotherapie vs Chemotherapie. • Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie führte gegenüber Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate sowie zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. • In adjustierten, indirekten Vergleichen zeigten sich keine Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Pembrolizumab Monotherapie bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression bzw. gegenüber Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie bei Pat. mit niedriger PD-L1-Expression. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde auf 51,8 vs 44,4% im Kontrollarm gesteigert. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag bei 15,5% vs 9,9% in der Kontrolle. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab / Tremelimumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Mit der Kombination Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie steht eine weitere Option zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC zur Verfügung. Belastbare, evidenzbasierte Therapieempfehlungen sind nach Vorliegen von Ergebnissen direkt vergleichender Studien möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Für das Jahr 2022 wurden in Deutschland 35.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 24.700 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland erwartet [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>Die Behandlung des metastasierten NSCLC bei Pat. ohne Nachweis prädiktiver genomischer Alterationen erfolgt auf der Basis des Allgemeinzustandes, der PD-L1-Bestimmung und der histologischen Differenzierung [2-5]. Bei Pat. ohne Indikation für eine molekular stratifizierte Therapie gelten folgende Regeln für Empfehlungen in der Erstlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1-Expression Tumorzellen (TC) $\geq 50\%$ oder PD-L1 Expression Immunzellen (IC) $\geq 10\%$: Monoimmuntherapie oder Immunchemotherapie, entsprechend den jeweiligen Zulassungsbestimmungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren - Unabhängig von der PD-L1-Expression: Immunchemotherapie - Chemotherapie bei Kontraindikationen gegen Immuntherapie <p>Bei mindestens stabiler Erkrankung kann die Therapie mit Einzelsubstanzen im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt werden.</p> <p>Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-, Tremelimumab ein Anti-CTLA-4-Antikörper. Beide gehören zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Wirksamkeit von Durvalumab allein und in Kombination mit Tremelimumab beim fortgeschrittenen NSCLC wurde bereits in der MYSTIC-Studie gezeigt [6], siehe Abbildung 1:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Abbildung 1: Vergleich von Durvalumab, Durvalumab/Tremelimumab und Chemotherapie [6]



Die Daten zeigten eine Überlegenheit der Immuntherapie bei den Überlebensraten nach 2 Jahren, aber auch die Unterlegenheit gegenüber der Chemotherapie in den ersten 12 Monaten. Jetzt haben die Ergebnisse der Kombination von Immun- und Chemotherapie zur Zulassung von Durvalumab / Tremelimumab geführt. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Durvalumab / Tremelimumab beim fortgeschrittenen NSCLC

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Johnson 2023 [7]	NSCLC, metastasiert,	Chemotherapie	Chemotherapie + Durvalumab +	676	33,4 vs 46,3 ⁶	4,8 vs 6,2	11,7 vs 14,0

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Erstlinie, alle		Tremelimumab			0,72 ⁷ p = 0,0003	0,77 p = 0,003		
			Chemotherapie + Durvalumab	675	33,4 vs 48,5	4,8 vs 5,5 0,74 p = 0,0009	11,7 vs 13,3 0,86 n. s. ⁸		
	NSCLC, metastasiert, Erstlinie, TPS ≥50%	Chemotherapie	Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab	198			10,8 vs 16,0 0,62 p = 0,0042		
	TPS <50%	Chemotherapie	Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab	477	30,5 vs 43,6 ⁶	4,8 vs 6,0 0,77 ⁷ p = 0,0174	12,0 vs 13,3 0,80 p = 0,0259		
<p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷Hazard Ratio für für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Auf der Basis der Daten der Zulassungsstudie wurde die Kombination Durvalumab / Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie für das metastasierte NSCLC im November 2022 von der FDA und im Februar 2023 von der EMA 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 Durvalumab / Tremelimumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie POSEIDON, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit drei Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durvalumab / Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie - Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie - platinbasierte Chemotherapie <p>In die Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG \leq1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt sich im Dossier auf die Auswertung der Patienten aus dem Durvalumab / Tremelimumab-Arm.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 11. März 2022.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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 Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p> <p>Die Chemotherapie bestand aus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin / nabPaclitaxel, unabhängig von der Histologie - Cisplatin oder Carboplatin plus Gemcitabin bei plattenepithelialer Histologie - Cisplatin oder Carboplatin plus Pemetrexed bei nicht-plattenepithelialer Histologie <p>Neben der Darstellung des direkten Vergleichs der Immunchemotherapie aus der Zulassungsstudie legt der pU Ergebnisse von adjustierten, indirekten Vergleichen vor. Diese sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1-Expression >50%: Pembrolizumab, Studie KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 - PD-L1-Expression <50%: Nivolumab / Ipilimumab + Chemotherapie, Studie CheckMate 9LA 	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden primären Endpunkte von POSEIDON. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Durvalumab / Tremelimumab sowohl in der Gesamtstudie als auch in den beiden Subgruppen signifikant verlängert. Der Unterschied war deutlicher bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression. Darüber hinaus zeigen sich nach 12 bzw. 24 Monaten deutlich höhere Überlebensraten für die Kombinationstherapie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität – Patientengruppe a)</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</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 Rate der Folgetherapien lag im Chemotherapie-Arm mit 59,2 vs 44,2% deutlich höher als im Durvalumab / Tremelimumab – Arm. Insbesondere war die Rate von Immuntherapien mit 31,3 vs 7,8% höher.	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war der zweite koprimary Endpunkt von POSEIDON. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung. Die Ansprechraten der Immunchemotherapie lagen um etwa 50% oberhalb des Chemotherapie-Arms.</p> <p>Im Dossier fehlen die Daten zur progressionsfreien Überlebenszeit und zu den Ansprechraten bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität und Lebensqualität – Patientengruppe a)</u></p> <p>Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Vor dem Hintergrund einer ungleichen Abbildung der Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen werden die PRO-Daten der Studie POSEIDON als nicht verwertbar eingeschätzt. Damit liegen für die Endpunkte erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, der EQ-5D VAS und dem PGIC auf einer Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Daten vor.</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>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, der EQ-5D VAS und des PGIC erhoben. In keiner der Erhebungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität und Lebensqualität – Patientengruppe a)</u></p> <p>Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Vor dem Hintergrund einer ungleichen Abbildung der Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen werden die PRO-Daten der Studie POSEIDON als nicht verwertbar eingeschätzt. Damit liegen für die Endpunkte erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, der EQ-5D VAS und dem PGIC auf einer Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Daten vor.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Eine gute Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 2.</p> <p>Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [7]</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Nebenwirkungen – Patientengruppe a)</u></p> <p>Für die Studie POSEIDON liegen für den prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da sich die Angaben zur Gesamtpopulation für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs zwischen diesem prädefinierten Datenschnitt und dem vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Datenschnitten (25.10.2021 bzw. 22.03.2022)</p>

Event	T + D + CT (n = 330)		D + CT (n = 334)		CT (n = ...)	
	Any Grade	Maximum Grade 3/4	Any Grade	Maximum Grade 3/4	Any Grade	Maxim
Treatment-related ^a						
Any event, No. (%)	306 (92.7)	171 (51.8)	296 (88.6)	149 (44.6)	298 (89.5)	
Any serious event, No. (%)	91 (27.6)	70 (21.2)	65 (19.5)	48 (14.4)	59 (17.7)	
Any event leading to discontinuation, ^b No. (%)	51 (15.5)	31 (9.4)	47 (14.1)	24 (7.2)	33 (9.9)	
Any event leading to death, ^c No. (%)	11 (3.3)	—	7 (2.1)	—	8 (2.4)	
Event occurring in ≥ 10% of patients in any group, ^d No. (%)						
Anemia	144 (43.6)	57 (17.3)	122 (36.5)	51 (15.3)	145 (43.5)	
Nausea	124 (37.6)	4 (1.2)	104 (31.1)	1 (0.3)	115 (34.5)	
Neutropenia	96 (29.1)	53 (16.1)	74 (22.2)	42 (12.6)	75 (22.5)	
Decreased appetite	69 (20.9)	5 (1.5)	56 (16.8)	1 (0.3)	70 (21.0)	
Fatigue	65 (19.7)	5 (1.5)	67 (20.1)	7 (2.1)	62 (18.6)	
Thrombocytopenia	53 (16.1)	18 (5.5)	39 (11.7)	15 (4.5)	53 (15.9)	
Neutrophil count decreased	35 (10.6)	24 (7.3)	42 (12.6)	24 (7.2)	57 (17.1)	
Vomiting	47 (14.2)	4 (1.2)	39 (11.7)	1 (0.3)	40 (12.0)	
ALT increased	34 (10.3)	4 (1.2)	40 (12.0)	7 (2.1)	41 (12.3)	
Diarrhea	46 (13.9)	5 (1.5)	34 (10.2)	4 (1.2)	35 (10.5)	
Constipation	27 (8.2)	0	33 (9.9)	0	49 (14.7)	
Leukopenia	42 (12.7)	9 (2.7)	28 (8.4)	8 (2.4)	36 (10.8)	
Rash	52 (15.8)	4 (1.2)	39 (11.7)	3 (0.9)	10 (3.0)	
AST increased	32 (9.7)	1 (0.3)	34 (10.2)	3 (0.9)	31 (9.3)	
Asthenia	41 (12.4)	8 (2.4)	20 (6.0)	3 (0.9)	26 (7.8)	
Alopecia	31 (9.4)	0	35 (10.5)	0	20 (6.0)	
Hypothyroidism	35 (10.6)	0	16 (4.8)	0	3 (0.9)	
Immune-mediated (grouped terms) ^e						
Any event, No. (%)	111 (33.6)	33 (10.0)	64 (19.2)	23 (6.9)	17 (5.1)	
Any serious event, No. (%)	32 (9.7)	25 (7.6)	20 (6.0)	16 (4.8)	4 (1.2)	
Any event leading to discontinuation, ^b No. (%)	19 (5.8)	12 (3.6)	14 (4.2)	10 (3.0)	2 (0.6)	
Any event leading to death, No. (%)	2 (0.6)	—	1 (0.3)	—	0	

Die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 lag unter Durvalumab / Tremelimumab + Chemotherapie mit **51,8 vs 44,4%** höher als im Kontrollarm. Dominierend unter Durvalumab / Tremelimumab + Chemotherapie waren die Nebenwirkungen der Chemotherapie. Dazu kamen immunvermittelte Nebenwirkungen mit 10,0%.

nicht relevant voneinander unterscheiden, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) weichen die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 und dem vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Datenschnitt vom 25.10.2021 dagegen relevant voneinander ab, sodass für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten aus der Studie POSEIDON für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Es sind bei fast allen Patientinnen und Patienten der für den indirekten Vergleich bewertungsrelevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 UEs aufgetreten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs ergibt sich durch das offene Studiendesign der beiden Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 jeweils ein hohes Verzerrungspotential, sodass die Daten aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für den indirekten Vergleich geeignet sind.

PRO-CTCAE und Immunvermittelte UEs

Für die Endpunkte PRO-CTCAE sowie immunvermittelte UEs liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Tremelimumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu

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 Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Durvalumab / Tremelimumab bei 15,5% vs 9,9% im Kontroll-Arm. Die Rate tödlicher unerwünschter Ereignisse betrug 3,3% vs 2,4% unter Chemotherapie.	Pembrolizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Ein großer Teil des Berichtes beschäftigt sich mit der Ähnlichkeit der Zulassungsstudie mit den für die indirekten Vergleiche herangezogenen Studien. Der Vergleich ist sehr kleinteilig.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<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 Durvalumab / Tremelimumab 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 [8].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	ESMO-MCBS v1.1 Durvalumab / Tremelimumab beim NSCLC 4	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab wird regelhaft in Kombination eingesetzt mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Platinderivat: Cis- oder Carboplatin <u>und</u> - einem weiteren Zytostatikum: Gemcitabin, nabPaclitaxel oder Pemetrexed. 	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die erste zugelassene Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren war Nivolumab / Ipilimumab, zugelassen in Kombination mit Chemotherapie (2 Zyklen). Jetzt folgt mit Durvalumab / Tremelimumab eine ähnliche Kombination. Hier wurde die Chemotherapie über bis zu 4 Zyklen gegeben. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind eindeutig. Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie führt gegenüber Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Was ist jetzt die beste Therapie? In den indirekten Vergleichen von Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab Monotherapie bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur Kurzfassung der Bewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittels Imfinzi mit dem Wirkstoff Durvalumab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Imfinzi in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des</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>(≥50%) und gegenüber Nivolumab / Ipilimumab bei niedriger PD-L1-Expression zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Wiederholt wird hier auch die Diskussion über die Subgruppenbildung bei einem PD-L1 TPS ≥50%. Der G-BA hat auf der Basis der bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Immuncheckpoint-Inhibitoren beim NSCLC erneut diese Subgruppe festgelegt. Das ist formal nachvollziehbar, inhaltlich aber problematisch. Da die Expression des Markers PD-L1 ein Kontinuum ist, ist der Grenzwert 50 artefiziell und nicht biologisch begründet. Die Verläufe der Überlebenskurven deuten auch in POSEIDON daraufhin, dass bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression initial die Kombination mit Chemotherapie sinnvoll ist, um frühe Todesfälle bei aggressiven Krankheitsverläufen zu verhindern.</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum von Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie liegt im Bereich der bisherigen Erfahrungen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen scheint etwas niedriger als bei anderen Immuncheckpointinhibitor-Kombinationen zu liegen. Solche indirekten Vergleiche sind aber mit großer Vorsicht zu bewerten.</p>	<p>metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt (gekürzte Fassung):</p> <p>a) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils als Monotherapie sowie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen, Erstlinientherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.</p> <p>Patientengruppe a)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter</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>Chemotherapie (Studie POSEIDON) gegenüber Pembrolizumab (Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanter Unterschied.</p> <p>Für Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede im Endpunkt SUE. Für schwere UEs (CTCAE ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter</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>Chemotherapie (Studie POSEIDON) gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Studie CA209-9LA) vor.</p> <p>Auf Grund relevanter Unterschiede in den Patientenpopulation der beiden Studien hinsichtlich des Merkmals Abstammung, welches in der Studie POSEIDON einen relevanten, qualitativen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt, sowie der Tatsache, dass von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, sind die vorgelegten Daten nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html>
3. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
4. [Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.](#): Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34:358-376, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.013](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013)
5. Non-small lung cancer, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2023. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
6. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et al.: Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 6:661-674, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.0237](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0237)
7. Johnson ML, Cho BC, Luft A et al.: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol 41:1212-1227, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.00975](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975)
8. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Durvalumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. August 2023

von 10:44 Uhr bis 11:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Herr PD Dr. Schmid-Bindert

Frau Dr. Buschmann

Herr Dr. Ebsen

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

Herr PD Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Rupprecht

Herr Dr. Thaa

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Krohne

Frau Knöhr

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

Frau Dr. Sibbe

Herr Reichhart

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

Frau Dr. Luisoni

Frau Dr. Pointner

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Bartsch

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:44 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben jetzt die zweite Anhörung für heute, wieder Durvalumab und Tremelimumab, jetzt als Doppeldossier 921 und 923 zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni 2023, zu der Stellung genommen haben zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AbbVie Deutschland, Eisai GmbH, Roche Pharma, MSD Sharp & Dohme GmbH, Amgen GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr PD Dr. Schmid-Bindert, Frau Dr. Buschmann und Herr Dr. Ebsen, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr PD Dr. Eberhardt und Herr Professor Dr. Griesinger – er hat keine OLU abgegeben und ist nicht anwesend –, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn – ich sehe ihn nicht, er scheint nicht da zu sein –, für AbbVie Deutschland Frau Dr. Rupprecht und Herr Dr. Thaa, für Eisai Herr Dr. Krohne – Fragezeichen – und Frau Knöhr, für Roche Pharma Frau Dr. Sibbe und Herr Reichhart, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Luisoni und Frau Dr. Pointner, für Amgen Herr Bartsch und für den vfa Herr Bussilliat. Ich frage noch einmal: Herr Spehn, sind Sie mittlerweile da? – Nein. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? Das ist erkennbar nicht der Fall. – Dann gebe ich AstraZeneca die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Guten Morgen, sehr geehrte Damen und Herren, die neu dazugeschaltet sind! Sehr geehrtes Gremium! Das ist die zweite Indikationserweiterung für Durvalumab, und deshalb habe ich ein neues Team an meiner Seite. Die Kollegin Frau Buschmann und der Kollege Herr Schmid-Bindert sind aus dem Bereich Medizin. Herr Ebsen und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca. Wir sprechen in dieser Anhörung, wie von Herrn Professor Hecken ausgeführt, über Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab, dieses Mal beim metastasierten, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, kurz NSCLC, ohne sensibilisierende EGFR- oder ALK-positive Mutationen in der Erstlinie. Hier werden gemäß der Zulassung die beiden Wirkstoffe Durvalumab und Tremelimumab mit platinbasierter Chemotherapie kombiniert.

Wir sind auf die Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe in der vorangegangenen Anhörung kurz eingegangen. Ich möchte es jedoch für die Teilnehmer, die neu dazu geschaltet sind, noch einmal kurz erwähnen. Bei Durvalumab handelte es sich um einen PD-L1-Inhibitor, der erstmalig 2018 zugelassen wurde. Bei Tremelimumab handelte es sich um einen neuen Wirkstoff, der dieses Jahr erstmalig zugelassen wurde, und es handelt sich dabei um einen CTLA-4-Inhibitor. Die Kombinationstherapie aus Durvalumab und Tremelimumab stellt eine sogenannte duale Immuncheckpoint-Blockade dar, da sowohl der PD-L1-Signalweg als auch der CTLA-4-Signalweg inhibiert werden. Die Zugabe von platinbasierter Chemotherapie an dieser Stelle führt zu einer zusätzlich gesteigerten Immunantwort.

Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren hat im metastasierten NSCLC bereits bei vielen Patienten und Patientinnen zu besseren Prognosen geführt, dennoch ist dieses

Krankheitsstadium weiterhin mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die Therapieentscheidungen werden hier in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Tumordiagnostik und dem Therapiewunsch der Patienten und Patientinnen getroffen. Mit dem Regime aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie haben wir vor diesem Hintergrund eine wichtige weitere Therapieoption. Die Besonderheit des Therapieregimes liegt darin, dass die Gabe von Tremelimumab auf fünf Zyklen begrenzt ist. Das kann unter anderem entscheidend sein, wenn es darum geht, zwischen den unterschiedlichen Behandlungsoptionen in der Erstlinie des metastasierten NSCLC zu wählen.

Die zulassungsbegründende Studie, die heute zur Diskussion steht und für das Anwendungsgebiet zulassungsbegründend war, ist die Studie POSEIDON. Das ist eine internationale, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie alleine untersucht wurde. In der Studie POSEIDON zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Gesamtüberleben. Das Mortalitätsrisiko für die Patienten und Patientinnen im Interventionsarm konnte gegenüber der Kontrollgruppe um 23 Prozent gesenkt werden.

Das Sicherheitsprofil von Durvalumab, das wir in der POSEIDON-Studie gesehen haben, war mit dem vergleichbar, was wir über Durvalumab bereits aus bisherigen Indikationen wissen. Die Gabe von Tremelimumab erfolgt in diesem Regime, wie bereits erwähnt, zeitlich begrenzt. In der Studie wurde durch die Gabe von Tremelimumab kein relevanter Anstieg an unerwünschten Ereignissen von Grad 3 und 4 sowie keine deutlich vermehrten Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und insbesondere keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Darüber hinaus konnten in der Studie POSEIDON eine Aufrechterhaltung der Lebensqualität und eine Verzögerung der Verschlechterung der meisten Skalen der patientenberichteten Morbidität im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt werden. Insgesamt zeigte sich für die Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein ein gut handhabbares Sicherheitsprofil.

Ich komme nun auf die Nutzenbewertung und deren Grundlage zu sprechen. Der G-BA hat basierend auf der aktualisierten S3-Leitlinie die Definition der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet angepasst. Es wird hier, wie in bisherigen Verfahren auch, die Definition der zVT in Abhängigkeit der PD-L1-Expression vorgenommen. Für die Bewertung von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab haben wir es somit mit zwei Teilpopulationen zu tun. Die erste Teilpopulation sind die Patienten und Patientinnen mit einer PD-L1-Expression über oder gleich 50 Prozent, und die zweite Population sind diejenigen mit der PD-L1-Expression kleiner 50 Prozent. Für beide Teilpopulationen hat der G-BA mehrere Therapieoptionen hauptsächlich bestehend aus immunonkologischen Monotherapien sowie Kombinationen aus Immunonkologika und Chemotherapien benannt.

Aufgrund der zVT-Definition des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte für beide Teilpopulationen keine direkt vergleichende Evidenz herangezogen werden. Demzufolge wurden für beide Teilpopulationen adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher gegenüber der jeweils von uns gewählten zVT vorgelegt. Brückenkomparator war in beiden Teilpopulationen die platinbasierte Chemotherapie.

Ich gehe nun auf die Teilpopulationen einzeln ein. Bei den Patienten und Patientinnen mit einer PD-L1-Expression größer oder gleich 50 Prozent wurde die Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie im Dossier gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie verglichen. Pembrolizumab-Monotherapie war in diesem Setting bis vor Kurzem noch die alleinige zVT. Die Studiengrundlage aufseiten von Pembrolizumab waren die beiden Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042. Basierend auf dem indirekten Vergleich sehen wir hier ein gleichwertiges Gesamtüberleben bei Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Pembrolizumab. Ein Zusatznutzen wird im

Vergleich zu Pembrolizumab hier nicht abgeleitet. Das stimmt mit der Einschätzung der IQWiG überein.

Für die zweite Teilpopulation, für die Patienten und Patientinnen mit einer PD-L1-Expression kleiner 50 Prozent, wurde die Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie im Dossier gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie verglichen. Die Studiengrundlage dafür war die Studie CheckMate 9LA. Basierend auf dem indirekten Vergleich sehen wir hier ebenfalls ein gleichwertiges Gesamtüberleben von Durvalumab und Tremelimumab gegenüber der zVT Nivolumab/Ipilimumab. Das weicht jedoch von der Einschätzung des IQWiG ab, das die beiden Studien, nämlich POSEIDON und CheckMate 9LA, als nicht hinreichend vergleichbar einstuft. Der Grund dafür ist eine Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals Abstammung in der Studie POSEIDON. Es geht hier um die asiatischen und nicht asiatischen Patienten und Patientinnen.

Aus unserer Sicht ist es nicht sachgerecht, die Ähnlichkeitsannahme zwischen den Studien POSEIDON und CheckMate 9LA abzulehnen. Ich erläutere gerne die Gründe dafür: Es ist bei den Immuntherapien keine medizinische Rationale für einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen asiatischen und nicht asiatischen Patienten und Patientinnen bekannt. Auch die Leitlinien unterscheiden bei den Empfehlungen zum Therapiealgorithmus nicht nach der Abstammung. Darüber hinaus wurde weder in anderen AMNOG-Verfahren noch in anderen Studien zu den PD-L1-Inhibitoren im NSCLC nach Abstammung unterschieden. Auch in der hier diskutierten Studie POSEIDON sehen wir in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 50 Prozent keine Effektmodifikation hinsichtlich der Abstammung. Es muss sich somit bei der Teilpopulation mit PD-L1-Expression < 50 Prozent aus unserer Sicht um einen statistischen Zufallsbefund handeln. Somit ist eine hinreichende Ähnlichkeit der beiden Studien gegeben, sodass der indirekte Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist.

Ich möchte zum Schluss gerne zusammenfassen: Mit der Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie steht ein weiteres relevantes Therapieregime zur Erstlinienbehandlung des NSCLC zur Verfügung. Für die Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie konnte einerseits ein Vorteil gegenüber der Chemotherapie innerhalb der POSEIDON-Studie und des Weiteren ein nachweislich vergleichbares Gesamtüberleben in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation gegenüber einmal Pembrolizumab und zweitens gegenüber Nivolumab und Ipilimumab anhand indirekter Vergleiche gezeigt werden. – Vielen Dank an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht. – Ich sehe jetzt einen Call-in-Benutzer. Wer ist das bitte?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das ist Herr Spehn, Herr Hecken. Der Link hat nicht funktioniert. Ich habe mich per Telefon zugeschaltet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, wunderbar. Dann haben wir ihn identifiziert. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Mit der Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab mit platinbasierter Chemo haben wir nun eine weitere Therapieoption mit zwei Checkpoint-Inhibitoren im Anwendungsgebiet. Wie schätzen Sie insgesamt den Stellenwert dieser Therapieoptionen im Vergleich zu anderen zugelassenen Therapieoptionen ein? Gibt es möglicherweise Kriterien, wonach hier eine Therapieentscheidung gewählt wird? Das wäre die erste Fragestellung, die ich hätte. Wer kann dazu etwas sagen? Herr Eberhardt vielleicht als derjenige, der die meisten Patienten in diesem Anwendungsgebiet sieht. Herr Wörmann? Herr Ludwig? – Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich würde sagen, dass wir eine Option haben, vor allen Dingen bei den Patienten eins bis 49 Prozent. Die Patienten mit den niedrigen PD-L1-Expressionen

sind die Patienten, die ein Risiko haben, dass die Chemo-Immuntherapie mit dem PD-L1-Antikörper allein oder mit dem PD-L1-Antikörper nicht so stark wirkt oder eine geringere Chance hat. Da ist die Doppelimmuntherapie eine Möglichkeit, eine Verbesserung zu erzielen. Deshalb sind die Daten, wie sie gerade vorgestellt wurden, nachvollziehbar, wobei ich von meiner Seite sagen würde, dass die Unterscheidung zwischen asiatischen und nicht asiatischen Patienten in diesem Zusammenhang der Immuntherapie vielleicht doch fehl am Platze ist. Ich bin kein Freund von dreiarmligen Studien, muss ich offen sagen, weil das zu komplex ist. Auch Factorial Design Studien sind statistisch extrem schwer auswertbar. Aber bei dieser POSEIDON-Studie ist relativ klar herausgekommen, dass der Arm mit der Doppel-Immuntherapie signifikant besser ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Wörmann, Ergänzungen oder andere Anmerkungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der wichtige Punkt hier ist – vielleicht in einem kurzen Widerspruch zu dem, was in der Einleitung anklang –, wir beobachten Durvalumab bereits seit sieben, acht Jahren in dieser Indikation. Auch Tremelimumab wurde schon 2020 in den Daten der MYSTIC-Studie publiziert. Der wichtigste Punkt war damals, dass die Monotherapie nicht besser als die Chemotherapie ist. Das Besondere war, Herr Eberhardt spielte darauf an, am Anfang verlieren wir Patienten unter der Immuntherapie, wenn wir nicht mit Chemotherapie kombinieren. Das führte damals dazu, dass es in dem *JAMA Oncology Paper* keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtstudie zugunsten der Immuntherapie gab, nur jetzt erst, wenn man das mit der Chemotherapie kombiniert. Das unterstreicht genau das. Es gibt eine Gruppe mit sehr aggressiv verlaufendem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, die erst später profitiert. Die müsste am Anfang mit der Chemotherapie – ich sage es ganz platt – am Leben gehalten werden. Insofern ist es leider für die Firma so, dass die Ergebnisse dieser Kombi-Therapie in der Dreifachkombination jetzt erst das signifikante Ergebnis gezeigt haben, während andere vorher schon Ergebnisse zeigten.

Der Rest ist, glaube ich, genauso, wie es Herr Eberhardt sagte. Wir haben einen weiteren Spieler. Wir können ausprobieren, was mit wem am besten funktioniert. Natürlich ist unser übergeordnetes soziales Prinzip, dass der mit dem besten Kosten-Nutzen-Verhältnis am Ende das Rennen macht, aber das liegt nicht in unseren Händen. Für uns haben wir eine weitere Doppelkombination, die hocheffektiv ist, aber in Kombination mit cisplatinhaltiger Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Ludwig, vielleicht aus Sicht der AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde das gerne an Herrn Spehn weitergeben. Wir haben insgesamt sechs Pneumologen in unsere Nutzenbewertung eingeschlossen und erkennen, ehrlich gesagt, den Zusatznutzen aufgrund einiger Mängel im Studiendesign nicht. Herr Spehn, wenn er am Telefon zu hören ist, sollte kurz unsere Kritikpunkte nennen, mit denen wir uns intensiv beschäftigt und die wir im Kreis der AkdÄ diskutiert haben. Herr Spehn, hören Sie uns?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben ähnliche Einschätzungen, was die Dualtherapie betrifft. Es sieht so aus, dass die Doppeltherapie, also ein ETI-Inhibitor, in diesem Fall Durvalumab plus Chemotherapie, aus klinischer Sicht wegen des schnellen Ansprechens auf eine Chemotherapie Vorteile gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hat, sodass in den ersten Wochen Patienten mit einer großen Tumorlast nicht in eine Krise geraten. Die duale Therapie ist aus unserer Sicht vernünftig und etabliert, vor allen Dingen bei Patienten mit großer Tumorlast oder mit raschem Tumorwachstum.

Bei der Triplet-Therapie, die zusätzlich einen CTLA-4-Inhibitor hineinbringt, also mit zwei Immuntherapien plus Chemotherapie, haben wir Bedenken. Einmal gibt es keine Daten dazu, auch aus der jetzigen Studie, dass das Überleben dadurch verbessert wird. In der POSEIDON-

Studie ist zum Glück das Triplet mit dem Doublet verglichen worden. Da ist das Überleben praktisch gleich, 13,3 oder 14 Monate. Auch in anderen Ecken gibt es nichts, was eine Überlegenheit von Triplets gegenüber einer alleinigen Immuntherapie rechtfertigt. Da haben wir ein Problem.

Auf der anderen Seite ist die Triplet-Therapie deutlich toxischer. Es gibt eigentlich nur einen studienübergreifenden Vergleich. Aber wenn wir mit Pembrolizumab aus der KEYNOTE-024-Studie vergleichen, dann ist in der POSEIDON-Studie die Toxizität, was Therapieabbrüche, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwer ausgeprägte unerwünschte Ereignisse angeht, doppelt so hoch, zum Teil auch noch über dem. Das heißt, da ist ein größerer Schaden von einer Triplet-Therapie gegenüber Pembrolizumab möglich, aber nicht nachweisbar, weil es dazu keine Studien gibt.

Es ist misslich, dass bisher von keiner Herstellerfirma eine kombinierte Immunchemotherapie gegen eine Monoimmunchemotherapie getestet wurde. Stattdessen wurde eine Chemotherapie als Kontrollgruppe genommen. Da haben wir das zweite Problem. Zu Beginn der Rekrutierung war Pembrolizumab bereits zugelassen. Es wurde 2017 von der FDA zugelassen. Die Publikation, die einen erheblichen Überlebensvorteil brachte, war acht Monate vorher im *New England Journal of Medicine* von Reck publiziert worden.

Die EMA war mit der Zulassung etwas später dran. Drei Wochen nach Beginn der Rekrutierung für die POSEIDON-Studie hat es auch die EMA zugelassen. Das heißt aber, dass die Patienten in der Kontrollgruppe mit einer Therapie behandelt wurden, die nicht mehr dem aktuellen Standard entsprach. In dem Artikel steht, dass die Helsinki-Deklarationsregeln eingehalten wurden, aber es wird auch gefordert, dass die Patienten ein Recht auf die beste verfügbare Therapie haben. Eine Chemotherapie war zu Beginn der Studie nicht die beste verfügbare Therapie. Dadurch werden die Daten noch weiter eingeschränkt.

Das Triplet ist nach unserer Meinung nicht als sinnvoll belegt, das Doublet ist bei Patienten mit einer großen Tumorlast oder schnellem Tumorwachstum durchaus als Standard anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. Gibt es darauf Reaktionen, Fragen? – Frau Specht von AstraZeneca. Bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Gerne würden wir zu den Ausführungen Stellung nehmen. Das macht bei uns Herr Schmid-Bindert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Schmid-Bindert.

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Einen schönen guten Morgen allerseits! Ich möchte gerne das einordnen, was gesagt wurde. Die POSEIDON-Studie ist eine globale internationale Studie gewesen. In vielen Ländern war die Chemotherapie zu dem Zeitpunkt durchaus noch die Standardtherapie. Deshalb wurde die Chemotherapie als Vergleichstherapie gewählt – wie in vielen anderen Phase-III-Studien übrigens auch.

Zu dem Thema, was der Zusatznutzen von Tremelimumab ist: Es ist richtig, die Studie ist nicht gepowert, um den Unterschied zwischen dem Durvalumab-Arm und dem Tremelimumab-Arm zu zeigen. Trotzdem sieht man in den Kaplan-Meier-Kurven gerade am Ende, wie sich die Kurven trennen und wie sie auch getrennt bleiben. Das heißt, es gibt, wie Herr Wörmann und Herr Eberhardt bereits ausgeführt haben, diesen Teil der Patienten, die von der Doppelimmunblockade profitieren. Das heißt, den Nutzen sehen wir durchaus. Man sieht auch, dass der Vierfacharm das OS statistisch signifikant gezeigt hat, auch einige Prozent mehr in der Überlebensrate nach zwei Jahren.

Bezüglich der Sicherheit kann man sagen, dass es in der POSEIDON-Studie gerade in den schwerwiegenden Ereignissen keinen Unterschied zur Chemotherapie gab, weder in Grad 3/4 noch in schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, auch die Abbruchraten waren gleich.

Wir haben die Daten im Dossier ausführlich eingereicht. Man kann sie durchaus nebeneinander vergleichen. Es ist richtig, es gibt numerisch mehr immunassoziierte Nebenwirkungen mit der Vierfachkombination, aber gerade die Grad 3/4 unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Durvalumab sind praktisch identisch. Wir sehen die Stärke der Studie, dass wir drei Arme haben, sodass wir die Doppelimmunblockade immer mit der Mono-Immunblockade im Vergleich zur Chemotherapie vergleichen können. Wir halten die Safety für managebar. Es ist natürlich eine Abwägungssache für den Arzt. Die Effektivität sehen wir durchaus als gerechtfertigt an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schmid-Bindert. – Wortmeldungen bitte. – Herr Vervölgyi vom IQWiG und dann Herr Jantschak von der KBV. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte kurz auf das eingehen, was Frau Specht in ihrem Eingangsstatement hinsichtlich der Ähnlichkeit in Fragestellung 2 gesagt hat. Die Ähnlichkeitsannahme ist eine wichtige Annahme für einen indirekten Vergleich, insbesondere dann, wenn man nur eine Studie auf jeder Seite hat, weil man die anderen Annahmen, die da eingehen, nicht prüfen kann. Wichtig ist hier, dafür zu sorgen, dass keine Effektmodifikatoren zwischen den Studien unähnlich sind. Hier ist es aber so, dass es hinsichtlich der Asiaten und Nicht-Asiaten in der Nivolumab-Studie und in der Durvalumab-Studie Unähnlichkeiten gibt. Der Anteil ist in der einen Studie deutlich höher als in der anderen.

Dazu kommt, dass man in der Studie POSEIDON eine deutliche qualitative Effektmodifikation sieht. Das hat am Ende Auswirkungen auf den indirekten Vergleich. Was man hier bräuchte, wären entsprechende Subgruppenanalysen. Die lagen aber nicht vor, um das einschätzen zu können.

Wir sind an der Stelle so vorgegangen, dass wir gesagt haben, dass wir die Ähnlichkeitsannahme verwerfen müssen. Das ist der Grund, warum wir das so gemacht haben. Das liegt nicht daran, dass die Ethnie oder die Abstammung ein bekannter und ubiquitärer Effektmodifikator ist, sondern in dieser Studie diese sehr deutliche Effektmodifikation gezeigt hat, wo es bei den Asiaten signifikant zu Ungunsten von Durvalumab und Tremelimumab war und bei den Nicht-Asiaten signifikant von Vorteil. Das war der Grund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Vervölgyi. Möchte darauf jemand reagieren? – Frau Specht, Sie nicken.

Frau Specht (AstraZeneca): Bei uns macht das Herr Schmid-Bindert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Schmid-Bindert.

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich möchte trotzdem wiederholen, was im Eingangsstatement gesagt wurde. Die Frage ist: Gibt es wirklich einen Unterschied zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten, um zu rechtfertigen, dass man aufgrund unterschiedlicher Häufigkeit dieser Subgruppe in den verschiedenen Studien die Ähnlichkeit verwerfen muss? Es ist eindeutig so, dass es in keiner Studie mit Checkpoint-Inhibitoren Unterschiede zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten gibt. Die Patienten werden in den Therapie-Algorithmen absolut gleich behandelt, wenn sie in die Klinik kommen. Deshalb muss es sich eigentlich um einen statistischen Zufallsbefund handeln. Deshalb glauben wir, dass die Ähnlichkeit der Studien trotzdem gegeben ist, auch wenn es in der POSEIDON-Studie etwas mehr Asiaten gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmid-Bindert. – Herr Dr. Eberhardt, Sie haben bei den Ausführungen von Herrn Vervölgyi bezogen auf die Asiaten mit dem Kopf gewogen. Das sah kritisch aus. War das eine Wortmeldung oder nur eine nonverbale Kommunikation, die wir nicht ins Protokoll aufnehmen können? Sie haben in Ihrem Statement gesagt, Sie können sich das nicht erklären. Vielleicht können Sie dazu noch einen Takt sagen, dann wäre Herr Jantschak dran.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich schließe mich dem an, was Herr Wörmann gesagt hat. Wir haben diesen Unterschied nicht gesehen und sehen ihn auch aus den ganzen Daten, wie Herr Schmid-Bindert gesagt hat, aus der Evidenz nicht erklärt. Herr Vervölgyi hat die Statistik angesprochen. Eine Subgruppe der Subgruppe zu machen, halte ich für extrem schwierig. Wir haben häufiger hier angemerkt, dass dann die Zahlen der Patienten viel zu klein werden. Ich kann damit erst einmal nichts anfangen, aber hier steht Meinung gegen Meinung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Jetzt Herr Wörmann noch einmal dazu, dann Herr Jantschak.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz wiederum zur Geschichte in diesem Verfahren: Wir haben das am Anfang bei dem ersten EGFR-Inhibitor diskutiert. Da war die erste Zulassungsstudie eine fast ausschließlich in Asien durchgeführte. Dann gab es eine zweite Studie, die mit europäischen Patienten durchgeführt wurde, die in der Tat etwas niedrigere Missionsraten hatte, aber keinen Unterschied in der Signifikanz des Ergebnisses. Wir betrachten das die ganze Zeit sehr sorgfältig. Aber müssen wir für uns in unseren Leitlinien diskutieren, ob wir Ethnie als eigenen therapiesteuernden Parameter einführen, wenn die Ansprechraten anders sind? Das haben wir bisher nicht getan. Wir können diesen Unterschied im Moment für uns nicht festmachen, haben ihn bisher auch nicht in Leitlinien verankert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak von der KBV.

Herr Dr. Jantschak: Auch zu diesem Themenkomplex: Es ist nicht allein die Diskussion um die Abstammung, die im Raum steht, sondern das IQWiG hat kritisiert, dass keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, auch nicht mit der Stellungnahme. Warum hat der pU darauf verzichtet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? Herr Schmid-Bindert oder ist dafür ein anderer zuständig? – Herr Ebsen, bitte.

Herr Dr. Ebsen (AstraZeneca): Wir haben das geprüft. Wir sehen, dass Effektschätzer aus indirekten Vergleichen grundsätzlich mit höherer Unsicherheit behaftet sind als Effektschätzer aus direkten Vergleichen. Subgruppenanalysen bergen per se das Risiko für zufällige Ergebnisse. Die Kombination dieser beiden limitierenden Faktoren schränkt nach unserer Ansicht die Ergebnissicherheit von Subgruppenanalysen im Rahmen eines solchen indirekten Vergleichs maßgeblich ein. Sie sind deshalb nicht sinnvoll interpretierbar, weshalb wir auf das Einspielen dieser Subgruppen verzichtet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Ebsen. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich entnehme den Anmerkungen, dass sich das durch die Subgruppenanalysen nicht hätte entkräften lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ebsen.

Herr Dr. Ebsen (AstraZeneca): Ich kann gern darauf reagieren. Die Limitationen sind, glaube ich, relativ stark an dieser Stelle. Wir haben trotzdem fünf wichtige Subgruppen dargestellt. Wir haben Geschlecht, Region, Alter, Krankheitsschwere und Histologie dargestellt und in der Subgruppe unter 50 Prozent den direkten Vergleich der POSEIDON-Studie im Dossier belassen und ergänzend dargestellt, weil das bis vor Kurzem noch Teil der zVT war. Dort ist das gesamte Set an Subgruppenanalysen eingereicht worden.

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

Herr Dr. Jantschak: Die Ergebnisse sind, wie sie sind.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zu der China-Kohorte der Studie POSEIDON. Der Sachverhalt ist folgender: In dem Studienprotokoll ist beschrieben, dass für die globale Kohorte so lange rekrutiert werden soll, bis circa 1.000 Patienten rekrutiert sind und dann alle Studienzentren geschlossen werden sollen, außer die aus China. Im Studienprotokoll wird weiter ausgeführt, dass alle bis dahin in China rekrutierten Patienten Teil der globalen Kohorte sein sollen. Im Studienbericht allerdings steht, dass sich die Auswertungen nur auf die globale Kohorte exklusive chinesischer Patienten beziehen. Das heißt – das haben wir auch in die Dossierbewertung geschrieben –, dass es deshalb sein kann, dass ein Teil der chinesischen Patienten aus der Auswertung für die globale Kohorte ausgeschlossen wurde. Wir wussten auch nicht, wie viele das sein können. Können Sie bitte sagen, wie viele das sind, ob welche ausgeschlossen wurden und wenn ja, wie viele?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU? – Frau Buschmann, bitte.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Es ist so, dass die Rekrutierung der chinesischen Kohorte erst dann begonnen hat, als die Rekrutierung der globalen Kohorte abgeschlossen war. Dementsprechend sind in den Auswertungen der globalen Kohorte keine chinesischen Patienten umfasst.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Wenn das so ist, dann muss man das hinnehmen. Es wäre gut gewesen, das in die Stellungnahme zu schreiben, dann hätten wir es schon gewusst. Aber vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Weitere Fragen? – Herr Sivers vom GKV-SV und dann Herr Jantschak.

Herr Sievers: Wir haben noch eine Frage an die Kliniker zu der Metastasierungsart, also Metastasierung M1a, M1b, M1c und den prognostischen Stellenwert. Vielleicht könnten Sie dazu etwas ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Wir haben mit dem Staging die Unterscheidungen M1a, M1b, M1c, die in den letzten Änderungen 2015, 2016, dann 2017 praktisch akzeptiert wurden, in die Praxis übernommen. Es ist so, dass von der Prognose her M1a und M1b interessanterweise relativ vergleichbar sind. M1b hat für uns als Kliniker vor allen Dingen den Effekt, dass wir die Möglichkeit haben, zum ersten Mal eine Gruppe von oligometastatischen Patienten beim Lungenkarzinom zu identifizieren, bei denen wir zusätzlich Lokaltherapien einsetzen.

Aber M1a und M1b werden als Stadium IVA zusammengefasst und haben prognostisch keine große Unterscheidung. Uns hat das immer irritiert, weil wir nie so richtig glauben konnten, wieso Patienten mit Pleuraerguss oder sogar Perikarderguss eine vergleichbare Prognose wie die M1b-Patienten haben. Aber die Daten sind, wie sie sind. Wir haben gerade im Staging-Committee die Daten für die nächste Klassifikation zusammengestellt. Letztlich muss man sagen, auch bei der achten Klassifikation wird es so sein, dass M1a und M1b vergleichbar sind und dass da kein Unterschied ist. Das wird wieder im Stadium IVA münden.

Nur M1c, was dann IVA in die Stadienübersetzung ergibt, hat eine schlechtere Prognose. Das ist die momentane Situation. Es wird sich auch in den nächsten fünf Jahren durch die neue Stadienklassifikation, die in Singapur vorgestellt und Ende des Jahres in den entsprechenden Staging-Papern publiziert wird, nichts daran ändern.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung zu dem, was wir am Anfang gesagt haben: Klinisch viel wichtiger ist die Dynamik der Erkrankung, nicht das Staging, gerade zu dem Fixpunkt, wo das Staging erhoben wird. Das ist das, was therapiesteuernd ist, was wir vorhin mit Chemotherapie diskutiert haben, initial oder nicht, selbst bei Patienten mit einer PD-L1-

Expression über 50 Prozent. Die mit der raschen Dynamik brauchen eine aggressivere und regelhaft zytostatische Therapie. Das erscheint wichtiger als das, was Herr Eberhardt gerade ausgeführt hat, die Unterklassifikation nach den M1-Stadien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat bei den Nebenwirkungen kritisiert, dass für den Endpunkt schwere UE aus der Studie POSEIDON zu dem herangezogenen Datenschnitt keine Daten vorlägen. Das ist tatsächlich etwas überraschend. Ich kann mich nicht erinnern, dass in der Vergangenheit bei Nutzenbewertungen zu einem Datenschnitt gerade die schweren UE nicht ausgewertet werden können. Dazu hätte ich gerne eine Erläuterung vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer kann dazu vom pU etwas sagen?

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Das werde ich übernehmen. Das liegt in der Diskrepanz der Datenschnitte, die jeweils von uns eingespielt wurden und vom IQWiG zur Nutzenbewertungen herangezogen worden sind. Wir haben für jeden Endpunkt den aktuellsten Datenschnitt genommen. Das ist für das OS und die SAE jeweils der Datenschnitt von 2022 gewesen. Für den Datenschnitt von 2021, den das IQWiG herangezogen hat, weil er präspezifiziert war, lagen keine Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt schwere Adverse-Events vor, weil wir diese zum Datenschnitt vom 25.10.2021 ausgewertet haben. Das war für diesen spezifischen Endpunkt der aktuellste Datenschnitt.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich entnehme denen, dass die Daten zwar vorgelegen, Sie sie aber nicht ausgewertet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Buschmann.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Es ist anders herum. Wir haben sie zu dem Zeitpunkt des Datenschnittes vom 25.10.2021 ausgewertet. Sie wurden allerdings zu diesem Datenschnitt vom IQWiG nicht herangezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bin ich etwas verwirrt. – Herr Jantschak oder Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Jantschak: Herr Vervölgyi runzelt die Stirn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich sehe das. Ich kann es nicht richtig deuten. Jetzt lächelt er wieder. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wenn die Daten zu dem Datenschnitt von 2021 vorgelegen hätten, hätten wir sie jetzt herangezogen. Dementsprechend waren sie nicht da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Buschmann.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Wir haben alle Safety-Daten vollumfänglich zum jeweils aktuellsten Datenschnitt dargestellt und analysiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das war auch meine Nachfrage. Ich war jetzt auch etwas verwirrt. Es muss natürlich zum präspezifizierten Datenschnitt alles ausgewertet werden. Da ich davon ausgehe, da in klinischen Studien SUE fortlaufend erhoben werden, weil sich daraus potenziell eine Meldepflicht ergibt, wenn es sich um SUSARs handelt, wundert mich jetzt, dass Sie die zum

präspezifizierten Datenschnitt nicht mit ausgewertet haben. Ich nehme jetzt mit, dass es dafür von Ihnen nicht vorgelegt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Buschmann.

Frau Dr. Müller: Die Daten müssen dagewesen sein.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Wie gerade gesagt, wir wollten zu jedem Endpunkt einen maximalen Informationsgewinn darlegen. Deshalb haben wir die aktuellsten Datenschnitte, zu denen die Endpunkte erhoben wurden, analysiert und dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es immer noch nicht verstanden, aber das liegt vielleicht am Jurastudium. Da hat man einen schlechten NC.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Wenn ich noch etwas sagen darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. Jetzt für den Juristen einmal ganz einfach.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Also: Zum Datenschnitt 2022 haben wir Vierjahres-OS-Daten und SAE-Daten vorgelegt und ausgewertet. Für ein Data Safety Update vom 25.10.2021 haben wir alle weiteren Safety-Daten ausgewertet und eingereicht, und für den Datenschnitt von 2021 haben wir Mobilitätsendpunkte analysiert.

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

Frau Dr. Müller: So, wie ich es verstanden habe, haben Sie OS und SAE vom gleichen Datenschnitt vorgelegt.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Das ist korrekt.

Frau Dr. Müller: Jetzt verstehe ich auch nichts mehr, Herr Hecken. Herr Vervölgyi, vielleicht können Sie zur Aufklärung – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, zuerst noch einmal Herr Jantschak. Er hat damit angefangen. Er hat gerade gewunken. Danach Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Jantschak: Nein, er hat nur die Hände nach oben geworfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak ist auch ratlos. – Herr Vervölgyi, Sie lüften jetzt unsere Ratlosigkeit.

Herr Dr. Vervölgyi: Dass ich die Ratlosigkeit lüften kann, kann ich nicht versprechen, aber es gibt einen aktuellsten präspezifizierten Datenschnitt von 2021, und zu diesem liegen keine Ergebnisse zu schweren UE vor. Für die schwerwiegenden UE konnten wir aus den Datenschnitten davor und dem danach abschätzen, dass sich nicht mehr viel getan hat. Deshalb konnte man sagen, die kann man verwerten. Für die schweren UE hat sich noch etwas getan, und deshalb waren die Ergebnisse zu diesem Datenschnitt, dem präspezifizierten von 2021, nicht verwertbar. Es lagen nur Ergebnisse aus einem späteren, nicht präspezifizierten Datenschnitt vor.

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

Frau Dr. Müller: Dann war meine Vermutung richtig. Sie haben nicht alle Endpunkte zum präspezifizierten Datenschnitt ausgewertet. Einziger Unterschied war, dass sich das IQWiG das freundlicherweise angeschaut und gesagt hat, bei einem Endpunkt sind die trotzdem verwertbar und beim anderen nicht. Jetzt habe ich es verstanden. Fakt ist, dass Sie gesagt haben, Sie wollten die jeweils aktuellsten Ergebnisse vorlegen. Das kann man zusätzlich machen, wenn man möchte. Aber wenn es ein nicht präspezifizierter Datenschnitt ist, ist es ein Problem, wenn essenzielle Auswertungen zu diesem Datenschnitt für uns nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau so ist es. Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage hätte ich noch an die Kliniker, Herrn Spehn und Herrn Eberhardt. Hat diese Kombination Durvalumab, Tremelimumab plus Chemotherapie irgendeinen Stellenwert bei ECOG-2-Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Da wäre ich momentan noch sehr vorsichtig, muss ich ganz offen sagen. Das ist sowieso immer eine individuelle Entscheidung. Die Evidenz gilt erst einmal nur für 0 und 1. Ehrlich gesagt, da müsste man noch zusätzliche Studien machen, um eine Sicherheit hineinzubekommen. Warum hat ein Patient einen ECOG 0 und 1, und warum hat er einen ECOG 2? Wenn das tumorbedingt ist, kann man in Einzelfällen eine Entscheidung treffen. Aber wie gesagt, man sollte da vorsichtig sein. Wie Herr Wörmann das am Anfang ausgedrückt hat, muss man die Dynamik der Erkrankung hineinnehmen. Das ist dann eine Personalisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Spehn war auch angesprochen. Herr Spehn, hören Sie uns? – Er hört uns nicht. Herr Wörmann, Herr Ludwig vielleicht noch etwas dazu? – Herr Wörmann nickt, schließt sich also Herrn Eberhardt an. Herr Ludwig auch. Ist die Frage beantwortet, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Grundsätzlich ja. Es hat sich für uns nur noch die Frage bei den Patienten mit PD-L1 kleiner 50 Prozent gestellt. Das heißt, man würde dort, wie wir es in der zVT bestimmt haben, in der Praxis bei den ECOG-2-Patienten die Carbo-Platin-Kombi gegenüber einer Checkpoint-Inhibitor-Kombination bevorzugen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Sie meinen die Kombination mit Carbo-Platin-Chemo oder die Kombination mit Cisplatin-Chemo? Also diese Entscheidung, die man trifft. Da habe ich Sie jetzt nicht ganz verstanden.

Herr Dr. Jantschak: Reine Chemotherapie, also Carbo-Platin in Kombination mit Nab-Paclitaxel beziehungsweise Drittgenerationszytostatikum versus Immunchemo-Kombi.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie melden sich.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, aber wenn ich das abnehmen darf, damit es vielleicht klarer wird: Wenn die Suggestion ist, dass ein Patient im ECOG 2 eher nur eine Chemotherapie bekommt, dann ist das die falsche Wahrnehmung. Das Toxische am Anfang, gerade in den ersten sechs bis acht Wochen, ist nicht die Immuntherapie. Die Toxizität tritt erst später auf. Die Toxizität ist die Chemotherapie überhaupt. Ich schätze, das Glatteis, auf das Sie uns führen wollen, aber es hängt völlig davon ab, womit der Patient kommt. Es gibt Patienten, bei denen keine Immunsuppression erlaubt wäre. Dann ist Carboplatin kein Medikament der korrekten Wahl. Wenn die Niere die grenzwertige Toxizität wäre, ist das Platin nicht geeignet. Das ist das, was Herr Eberhardt eben mit der individualisierten Therapie im ECOG 2 beschrieb. Es ist explizit wichtig: Bei Patienten mit schlechtem ECOG ist nicht die Monochemotherapie oder Kombi-chemotherapie die Vergleichstherapie, sondern das ist eher das, was Toxizität ausmacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, Sie nicken. Okay, alles klar. Danke. – Dann gebe ich jetzt Frau Specht die Möglichkeit, zusammenzufassen oder in irgendeiner Form die letzte Dreiviertelstunde zu würdigen. Danach gehen wir sofort nach einer Minute in die nächste Anhörung.

Frau Specht (AstraZeneca): In Anbetracht der fortgeschrittenen Zeit mache ich das nur ganz kurz. Ich hoffe, aus der Diskussion ist deutlich geworden, dass wir aufgrund dieser Effektmodifikation hinsichtlich der Abstammung, die für uns keine medizinische und klinische Rationale darlegt, den indirekten Vergleich bei den Patienten unter 50 Prozent PD-L1-Expression, die Vergleichbarkeit hinreichend finden und deshalb beide indirekte Vergleiche in

beiden Teilpopulationen heranzuziehen sind, sodass unsererseits hier für beide Teilpopulationen ein gleichwertiges Gesamtüberleben – einmal gegenüber Pembrolizumab und einmal gegenüber der Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab – zu sehen ist. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht. Herzlichen Dank an alle, die uns als Experten zur Verfügung gestanden haben. Herr Wörmann, Sie sind bei der nächsten Anhörung noch dabei. Herr Ebert, Herr Ludwig, Herr Spehn, Sie sind beim nächsten Mal nicht dabei. Danke. Schönen Resttag noch. Ich unterbreche die Anhörung für eine Minute. Vielen Dank. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:35 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**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-330 Durvalumab

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

Durvalumab
[NSCLC, Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, EGFR-, BRAF-, ROS1-, oder RET-Mutationen.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Atezolizumab (Beschlüsse vom 02.04.2020 und 19.11.2021)
- Cemiplimab (Beschluss vom 20.01.2022)
- Ipilimumab (Beschluss vom 03.06.2021)
- Nivolumab (Beschluss vom 03.06.2021)
- Pembrolizumab (Beschlüsse vom 19.09.2019 und 03.08.2017)

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Imfinzi in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen.
Zytostatika:	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen 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	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
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.
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed 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.
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).
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. 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. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten 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-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Bevacizumab L01XC07 Avastin</p>	<p>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.</p>
<p>Cemiplimab L01XC33 LIBTAYO</p>	<p>LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK-oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder · Patienten mit metastasiertem NSCLC.
<p>Ipilimumab L01XC11 YERVOY</p>	<p>YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.</p>
<p>Nivolumab L01XC17 Opdivo</p>	<p>OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.</p>
<p>Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p>[...]</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-330 (Durvalumab_Tremelimumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	11
3.3 Leitlinien.....	42
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	59
Referenzen.....	62

Abkürzungsverzeichnis

ABC	atezolizumab/bevacizumab/chemotherapy
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

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Personen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 17.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3547 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 50 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ferrara R et al., 2021 [13].

Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

To determine the effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors, as monotherapy or in combination compared to platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), according to the level of PD-L1 expression.

Methodik

Population:

- participants with metastatic NSCLC or locally advanced NSCLC not susceptible to curative treatment. People should have not received any first-line systemic treatment.

Intervention/Komparator

- Single-agent immune checkpoint inhibitors (ICIs) versus standard first-line therapy (doublet chemotherapy \pm bevacizumab).
- Doublet immune checkpoint inhibitors (ICIs) versus standard first-line therapy (doublet chemotherapy \pm bevacizumab).

A doublet chemotherapy regimen includes any platinum-based doublet along with a third-generation agent (i.e. gemcitabine, vinorelbine, taxanes, pemetrexed).

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, HRQoL, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 31st December 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

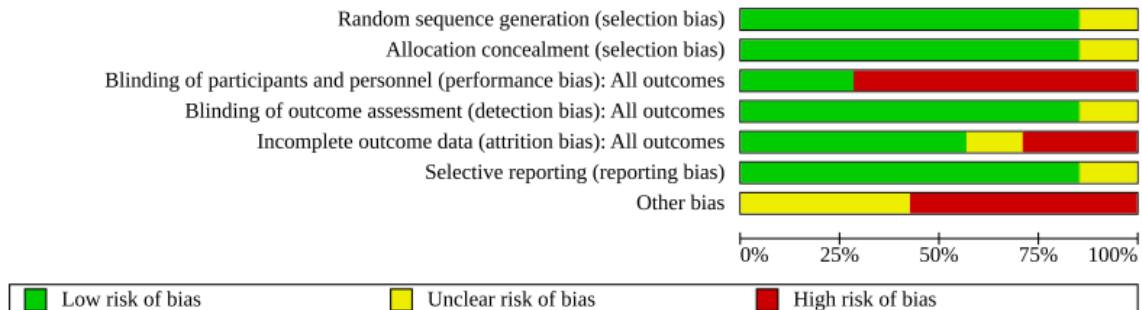
- 15 trials (seven completed and eight ongoing trials)
- Data for 5893 participants from seven trials comparing first-line single- (six trials) or double- (two trials) agent ICI with platinum-based chemotherapy, one trial comparing both firstline single- and double-agent ICsI with platinum-based chemotherapy.

Qualität der Studien:

- All trials were at low risk of selection and detection bias, some were classified at high risk of performance, attrition or other source of bias. The overall certainty of evidence

according to GRADE ranged from moderate-to-low because of risk of bias, inconsistency, or imprecision.

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Note: The majority of the included trials reported their outcomes by PD-L1 expressions, with PD-L1 ≥ 50 being considered the most clinically useful cut-off level for decision makers. Also, in order to avoid overlaps between various PDL-1 expressions we prioritised the review outcomes according to PD-L1 ≥ 50 .
- **Single-agent ICI:** In the PD-L1 expression $\geq 50\%$ group single-agent ICI probably improved OS compared to platinum-based chemotherapy (hazard ratio (HR) 0.68, 95% confidence interval (CI) 0.60 to 0.76, 6 RCTs, 2111 participants, moderate-certainty evidence). In this group, single-agent ICI also may improve PFS (HR: 0.68, 95% CI 0.52 to 0.88, 5 RCTs, 1886 participants, low-certainty evidence) and ORR (risk ratio (RR):1.40, 95% CI 1.12 to 1.75, 4 RCTs, 1672 participants, low-certainty evidence). HRQoL data were available for only one study including only people with PDL1 expression $\geq 50\%$, which suggested that single-agent ICI may improve HRQoL at 15 weeks compared to platinum-based chemotherapy (RR: 1.51, 95% CI 1.08 to 2.10, 1 RCT, 297 participants, low-certainty evidence). In the included studies, treatment-related AEs were not reported according to PD-L1 expression levels. Grade 3-4 AEs may be less frequent with single-agent ICI compared to platinum-based chemotherapy (RR: 0.41, 95% CI 0.33 to 0.50, I² = 62%, 5 RCTs, 3346 participants, lowcertainty evidence).
- **Double-agent ICI:** Double-ICI treatment probably prolonged OS compared to platinum-based chemotherapy in people with PD-L1 expression $\geq 50\%$ (HR: 0.72, 95% CI 0.59 to 0.89 2 RCTs, 612 participants, moderate-certainty evidence). Trials did not report data on HRQoL, PFS and ORR according to PD-L1 groups. Treatment related AEs were not reported according to PD-L1 expression levels. The frequency of grade 3-4 AEs may not differ between double-ICI treatment and platinum-based chemotherapy (RR: 0.78, 95% CI 0.55 to 1.09, I² = 81%, 2 RCTs, 1869 participants, low-certainty evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The evidence in this review suggests that single-agent ICI in people with NSCLC and PD-L1 $\geq 50\%$ probably leads to a higher overall survival rate and may lead to a higher progression-free survival and overall response rate when compared to platinum-based chemotherapy and may also lead to a lower rate of adverse events and higher HRQoL. Combined ICI in people with NSCLC and PD-L1 $\geq 50\%$ also probably leads to a higher overall survival rate when compared to platinum-based chemotherapy, but its effect on progression-free survival, overall response rate and HRQoL is unknown due to a lack of data. The rate of adverse events may not differ between groups.

This review used to be a living review. It is transitioned out of living mode because current research is exploring ICI in association with chemotherapy or other immunotherapeutic drugs versus ICI as single agent rather than platinum based chemotherapy.

Vasconcellos VF et al., 2020 [39].

Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of carboplatin-based chemotherapy compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC.

To compare the QoL of people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.

Methodik

Population:

- People with pathologically confirmed NSCLC, with metastatic disease, or pleural or pericardial effusion (stage IIIB or IV)

Intervention/Komparator:

- Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine
- Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel
- Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel
- Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine
- Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan

Endpunkte:

- Overall survival, Health-related quality of life (HRQoL), One-year survival rate, Objective response rate, Drug toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

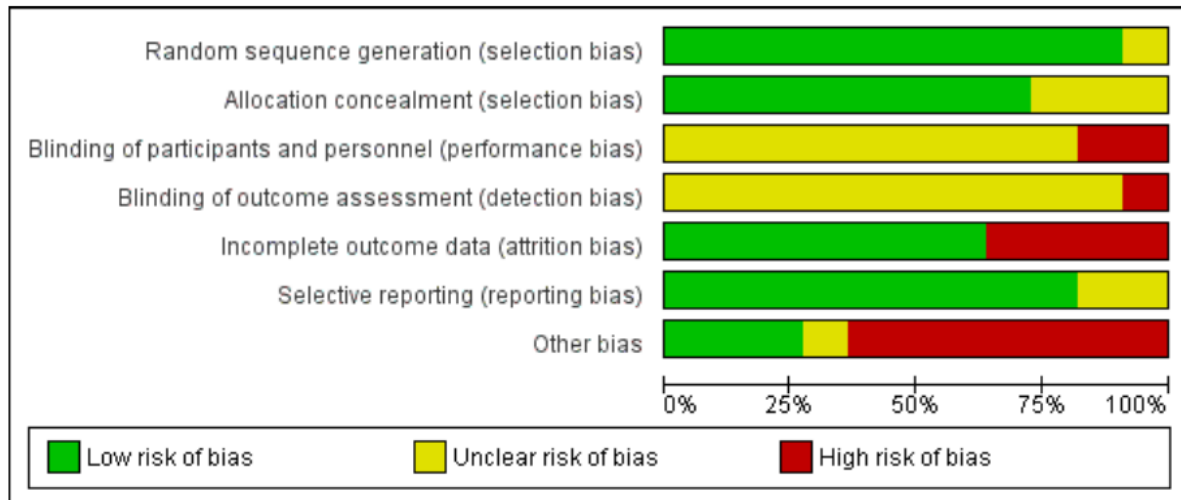
- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- one additional RCT, for a total of 11 included RCTs (5088 participants, 4046 for metaanalysis)

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- No difference in overall survival (hazard ratio (HR) 0.99, 95% confidence interval (CI) 0.82 to 1.20; 10 RCTs; 2515 participants; high-quality evidence); one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98, 95% CI 0.89 to 1.08; I² = 17%; 4004 participants; all 11 RCTs; high-quality evidence); or response rate (RR 0.89, 95% CI 0.79 to 1.00; I² = 12%; all 11 RCTs; 4020 participants; high-quality evidence).
- A subgroup analysis comparing carboplatin with different doses of cisplatin found an overall survival benefit in favour of carboplatin-based regimens when compared to cisplatin at lower doses (40 to 80 mg/m²) (HR 1.15, 95% CI 1.03 to 1.28; 6 RCTs; 2508 participants), although there was no overall survival benefit when carboplatin-based chemotherapy was compared to cisplatin at higher doses (80 to 100 mg/m²) (HR 0.93, 95% CI 0.83 to 1.04; I² = 0%; 4 RCTs; 1823 participants).
- Carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.46, 95% CI 1.49 to 4.04; I² = 68%; 10 RCTs; 3670 participants) and was associated with more neurotoxicity (RR 1.42, 95% CI 0.91 to 2.23; I² = 0%, 5 RCTs; 1489 participants), although we believe this last finding is probably related to a confounding factor (higher dose of paclitaxel in the carboplatin-containing treatment arm of a large study included in the analysis).
- There was no statistically significant difference in renal toxicity (RR 0.52, 95% CI 0.19 to 1.45; I² = 3%; 3 RCTs; 1272 participants); alopecia (RR 1.11, 95% CI 0.73 to 1.68; I² = 0%; 2 RCTs; 300 participants); anaemia (RR 1.37, 95% CI 0.79 to 2.38; I² = 77%; 10 RCTs; 3857 participants); and neutropenia (RR 1.18, 95% CI 0.85 to 1.63; I² = 94%; 10 RCTs; 3857 participants) between cisplatin-based chemotherapy and carboplatin-based chemotherapy regimens.
- Two RCTs performed a health-related quality of life analysis; however, as they used different methods of measurement we were unable to perform a meta-analysis. One RCT reported comparative health-related quality of life data between cisplatin and carboplatin-containing arms but found no significant differences in global indices of quality of life, including global health status or functional scales.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Advanced NSCL patients treated with carboplatin or cisplatin doublet with third-generation chemotherapy drugs showed equivalent overall survival, one-year survival, and response rate. Regarding adverse events, carboplatin caused more thrombocytopenia, and cisplatin

caused more nausea/vomiting. Therefore, in this palliative therapeutic intent, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile, patient's comorbidities and preferences.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population; keine Subgruppenanalysen zu Therapielinie oder Stadium

3.2 Systematische Reviews

He M et al., 2021 [19].

First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1 \geq 50%: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and toxicity of first-line single-agent ICIs versus ICI combinations for advanced NSCLC patients with PD-L1 \geq 50%.

Methodik

Population:

- patients with advanced NSCLC

Intervention/Komparator

- first-line ICIs or chemo-ICIs in the treatment

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression free survival (PFS), objective response rate (ORR) and treatment related adverse events (TRAEs) of grades 3–5

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library and the Clinicaltrials.gov were systematically searched to extract eligible literature until December 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen studies with 3448 patients

Qualität der Studien:

- The studies were considered adequate for performing random sequence generation and allocation concealment as well as having a low risk of detection and reporting bias. Most studies were open-label trials, and two studies had incomplete outcome data.

Studienergebnisse:

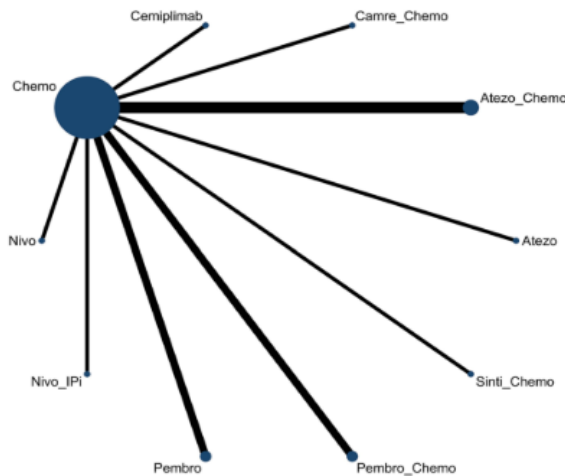


Fig. 2 Network plot of multiple therapies in the first-line treatment of advanced NSCLC with PD-L1 \geq 50%

- Chemotherapy plus ICIs significantly improved PFS and ORR compared to chemotherapy, and sinti-chemo (HR: 0.31, 95% CI: 0.20–0.49) and pembro-chemo (OR: 4.2, 95% CI: 2.6–6.7) ranked first.
- In terms of OS, cemiplimab provided the best benefit versus chemotherapy (HR: 0.57, 95% CI: 0.43–0.77), followed by atezolizumab and pembro-chemo.
- In the subgroup analysis of histological type, pembro-chemo and sinti-chemo showed the best benefit of PFS in squamous and nonsquamous NSCLC, respectively, while there was no significant difference between ICI combinations with single-agent ICIs in OS.
- Addition of chemotherapy to ICIs elevated toxicity compared to chemotherapy.

Fazit der Autoren

In the current NMA, it was found that the addition of chemotherapy to ICIs might improve PFS and ORR in advanced NSCLC patients with PD-L1 \geq 50%. However, there was no OS benefit for chemo-ICIs compared to single-agent ICIs or dual-agent ICIs. In terms of PFS and ORR, pembro-chemo, sinti-chemo and atezo-chemo might be superior choices, while in terms of OS, cemiplimab, atezolizumab and pembro-chemo might be superior choices. However, further studies of head-to-head comparisons are required.

Kommentare zum Review

- Siehe auch:
Majem, M. et al., 2021 [30]
Freemantle, N. et al., 2022 [14]

Chai Y et al., 2022 [4].

Combined Immunotherapy with Chemotherapy versus Bevacizumab with Chemotherapy in First-Line Treatment of Driver-Gene-Negative Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

network meta-analysis was conducted to summarize randomized control trials and updated results to evaluate the efficacy and safety profiles of existing first-line therapies for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients without known driver gene mutations.

Methodik

Population:

- patients with previously untreated advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- anti-angiogenic combined therapy to other treatment or an immunotherapy combined therapy to other treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

Recherche/Suchzeitraum:

Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, Wanfang Data, and the China Knowledge Resource Integrated Database from January 2000 to December 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nineteen trials involving 8176 patients with driver-gene-negative advanced non-squamous NSCLC were included

Charakteristika der Population:

	NCT Identifier Number	Published Year	First Author	Phase	Arm	Non-Squamous Patients with Survival Data
ECOG4599	NCT00021060	2006	Sandler A, et al.	III	BCP	417
					CP	433
AVAiL	NCT00806923	2010	Reck M, et al.	III	BCG	351
					CG	347
JO19907	CTI-060338	2012	Niho S, et al.	II	BCP	117
					CP	58
PRONOUNCE	NCT00948675	2015	Zinner RG, et al.	III	BCP	182
					Pem + Cb	179
BEYOND	NCT01364012	2015	Zhou C, et al.	III	BCP	138
					CP	138
ERACLE	NCT01303926	2015	Galetta D, et al.	III	Cisplatin/Pemetrexed	60
					BCP	58
KEYNOTE-021G	NCT02039674	2016	Langer C, et al.	II	Pembrolizumab + Pem + Cb	60
					Pem + Cb	63
IMpower130	NCT02367781	2019	West H, et al.	III	Atezolizumab + Nab-paclitaxel + carboplatin	451
					Nab-paclitaxel+ carboplatin	228
KEYNOTE-189	NCT02578680	2020	Gadgeel S, et al.	III	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinum	410
					Pemetrexed + Platinum	206
CheckMate 227 4year part1A ⁱ	NCT02477826	2020	Hellmann MD, et al.	III	Nivolumab + Ipilimumab	278
					Chemotherapy	279
CheckMate 227 4year part1B ⁱⁱ	NCT02477826	2020	Hellmann MD, et al.	III	Nivolumab + Ipilimumab	134
					Chemotherapy	140
CheckMate 227 4year part2 ⁱⁱⁱ	NCT02477826	2020	Hellmann MD, et al.	III	Nivolumab + chemotherapy	270
					Chemotherapy	273
IMpower132	NCT02657434	2021	Nishio M, et al.	III	APP	292
					PP	286
IMpower150 4 year update	NCT02366143	2021	Socinski MA, et al.	III	ABCP	350
					ACP	359
					BCP	338

	NCT Identifier Number	Published Year	First Author	Phase	Arm	Non-Squamous Patients with Survival Data
CheckMate 9LA 2-year update	NCT03215706	2021	Reck M, et al.	III	Nivolumab + ipilimumab + platinum-doublet	248
					Chemotherapy	247
CameL	NCT03134872	2021	Zhou, et al.	III	Camrelizumab + Pem + Cb	205
					Pem + Cb	207
RATIONALE 304	NCT03663205	2021	Lu S, et al.	III	Tislelizumab + chemotherapy	222
					Chemotherapy	110
ORIENT 11	NCT03607539	2021	Yang Y, et al.	III	Sintilimab + pemetrexed + platinum	266
					Pemetrexed + platinum	131
GEMSTONE-302	NCT03789604	2021	Zhou C, et al.	III	Sugemalimab + platinum-based chemotherapy	191
					Platinum-based chemotherapy	96

Studienergebnisse - OS and PFS

- Sixteen trials included a total of 7802 individual patients, where 2181 received IC, 1601 patients received BC, 350 patients received BIC, 248 patients received DIC, 278 patients received DI, and 3144 patients received CT, provided OS data. Nineteen trials included a total of 8535 individual patients, where 2806 received IC, 1601 patients received BC, 350 patients received BIC, 248 patients received DIC, 278 patients received DI, and 3481 patients received CT, provided PFS data.
- IC had significantly prolonged OS (HR, 0.80; 95% CI: 0.67–0.95) and PFS (HR, 0.68; 95% CI: 0.53–0.86) compared with BC. BIC had significantly longer PFS (HR, 0.62; 95% CI:

0.41–0.95) but not OS (HR, 0.78; 95% CI: 0.58–1.04) compared with BC. BIC (HR, 0.70; 95% CI: 0.52–0.95/HR, 0.53; 95% CI: 0.34–0.86) and IC (HR, 0.73; 95% CI: 0.63–0.83/HR, 0.59; 95% CI: 0.51–0.68) had both longer OS and PFS than CT. DIC had significantly longer OS (HR, 0.69; 95% CI: 0.49–0.98) but not PFS (0.28, 0.95–1.76) compared with CT. BC and DI were statistically equivalent to CT for OS and PFS (Figure 3A).

Fazit der Autoren

- In conclusion, this NMA suggested that IC is a better efficient first-line therapy for patients with driver-gene-negative non-squamous advanced NSCLC, with prolonged PFS and OS and comparatively lower risk of 3 TRAEs in comparison to BC.

Chen J et al., 2022 [6].

Frontline anti-PD-1/PD-L1 versus bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis

Fragestellung

To review the efficacy and safety of regimens containing anti-PD-1/PD-L1 and bevacizumab for patients with advanced nonsquamous, non-small-cell lung cancer.

Methodik

Population:

- patients with advanced nonsquamous, non-small-cell lung cancer

Intervention und Komparator:

- regimens containing anti-PD-1/PD-L1 and bevacizumab

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and Cochrane Library were searched to retrieve eligible RCTs up to 10 November 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 studies

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline characters of included studies in first-line therapy (n = 16).							
Study	Trial name	Year	Patients (n)	Liver metastases	Intervention	Comparison	Primary outcome
Reck <i>et al.</i>	AVAIL	2010	656	–	Bevacizumab + cisplatin + gemcitabine	Cisplatin + gemcitabine	OS, PFS
Zhou <i>et al.</i>	Beyond	2015	276	–	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Zhou <i>et al.</i>	Camel	2020	412	–	Cameralizumab + carboplatin + pemetrexed	Carboplatin + pemetrexed	OS, PFS
Sandler <i>et al.</i>	ECOG4599	2006	850	163	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Galetta <i>et al.</i>	ERACLE	2015	118	–	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Cisplatin + pemetrexed	OS, PFS
West <i>et al.</i>	IMpower130	2019	723	100	Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel	Carboplatin + nab-paclitaxel	OS, PFS
Barlesi <i>et al.</i>	IMpower132	2018	571	73	Atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed	Carboplatin/cisplatin + pemetrexed	OS, PFS
Socinski <i>et al.</i>	IMpower150	2021	1047	109	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel/Atezolizumab + carboplatin + paclitaxel	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Nishio <i>et al.</i>	JO19907	2012	180	–	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Corey <i>et al.</i>	KeyNote 021	2019	123	–	Pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed	Carboplatin + pemetrexed	OS, PFS
Gadgeel <i>et al.</i>	KeyNote 189	2020	616	115	Pembrolizumab + platinum-based drug + pemetrexed	Platinum-based drug + pemetrexed	OS, PFS
Yang <i>et al.</i>	ORIENT-11	2021	397	–	Sintilimab + cisplatin/carboplatin + pemetrexed	Cisplatin/carboplatin + pemetrexed	OS, PFS
Ralph <i>et al.</i>	PRONOUNCE	2015	361	–	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Sugawara <i>et al.</i>	TASUKI-52	2021	548	39	Nivolumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Lu <i>et al.</i>	RATIONALE 304	2021	334	37	Tislelizumab + carboplatin + pemetrexed	Carboplatin + pemetrexed	PFS
Paz-Ares <i>et al.</i>	CheckMate 227	2019	543	–	Nivolumab + cisplatin/carboplatin + pemetrexed	Cisplatin/carboplatin + pemetrexed	OS, PFS

NSCLC: Non-small-cell lung cancer; OS; Overall survival; PFS: Progression free survival.

Qualität der Studien:

- All included trials were of good quality, among which eight open-label studies were deemed to have a high risk of performance and selection bias due to lack of blinding. One trial only reported PFS, leading to an unclear risk of attrition bias.

Studienergebnisse:

- For indirect comparisons, six treatment regimens were evaluated in the overall population (Figure 2). Compared with CT, all combination treatments performed significantly better in terms of PFS. PD1 + Bev + CT (HR = 0.56, 95% CI: 0.34–0.95) was notably better than Bev + CT in prolonging PFS. PDL1 + Bev + CT (HR = 0.69, 95% CI: 0.48–1.00), PD1 + CT (HR = 0.69, 95% CI: 0.57–0.83), PDL1 + CT (HR = 0.81, 95% CI: 0.66–0.99) did significantly decrease the risk of death compared with traditional platinum-doublet alone. PD1 + CT (HR = 0.76, 95% CI: 0.60–0.96) were shown to be superior to Bev + CT in prolonging OS
- Among patients with PD-L1 negative (PD-L1 <1%) expression, PD1 + Bev + CT (HR = 0.34, 95% CI: 0.11–0.99), PD1 + CT (HR = 0.64, 95% CI: 0.44–0.90) and PDL1 + CT (HR = 0.60, 95% CI: 0.34–0.96), with effects comparable between the three, were superior to the platinum-based chemotherapeutic regimen for PFS. PD1 + CT showed significant OS (HR = 0.53, 95% CI: 0.31–0.91) benefit versus conventional chemotherapy. However, the advantage of anti-PD-1/anti-PD-L1 combination therapy was of no significance compared with bevacizumab combination therapy for PD-L1 negative patients in terms of PFS and OS
- For the PD-L1 intermediate (1% ≤PD-L1 <50%) population, there existed a trend that a PD-1 inhibitor plus chemotherapy conferred PFS benefit compared with platinum-doublet chemotherapy (HR = 0.64, 95% CI: 0.43–1.03), although statistical significance

was not reached. Moreover, PD-1/PD-L1 showed no superiority to bevacizumab in PFS and OS in this scenario

- Combination therapies, except for Bev + CT and PD1 + Bev + CT, were associated with significant PFS benefit compared with doublet-platinum therapy for the PD-L1 high (PD-L1 $\geq 50\%$) population. Moreover, PDL1 + Bev + CT (HR = 0.34, 95% CI: 0.18–0.65) and PD1 + CT (HR = 0.39, 95% CI: 0.16–0.95) were better at prolonging PFS compared with Bev + CT. However, the PFS benefit found in the PD-L1 high population failed to extend to OS benefit

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taken together, compared with bevacizumab combination therapy, anti-PD-1 plus platinum-doublet chemotherapy is highly recommended for patients harboring high PD-L1 expression in frontline therapy. However, evidence for preferred chemoimmunotherapy in patients with PD-L1 $< 50\%$ was insufficient. Direct head-to-head clinical trials are warranted to confirm these findings.

Fukuda N et al., 2022 [15].

Best regimens for treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%: A network meta-analysis
Titel des Reviews

Fragestellung

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer-related mortality worldwide. It is advisable to select the appropriate treatment based on characteristics of the cancer such as pathology, mutations, and programmed deathligand 1 (PD-L1) levels. In this study, by remarking squamous NSCLC with low PDL1 expression without mutations, we investigated the efficacy and safety of regimens that included molecularly targeted drugs such as immune checkpoint inhibitors (ICIs) through a network meta-analysis.

Methodik

Population:

- treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%

Intervention und Komparator:

- Appropriate treatments included platinum doublet chemotherapy, ICIs, and molecularly targeted therapies. Clinical studies on platinum plus an angiogenesis inhibitor have also been conducted. ICI can be administered alone or in combination with platinum-based treatments.

Endpunkte:

- OS, PFS, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- To identify eligible articles, the MEDLINE, Web of Science Core Collection, Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched systematically on October 15, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Finally, 48 appropriate studies were identified

Qualität der Studien:

- bias evaluation indicated that all studies had at least one domain with a high risk of bias

Studienergebnisse:

- The hazard ratios of OS (HRos) were evaluated in 19 studies with 6785 total patients (Table 1). In the main model, the HRos ranged from 0.57 to 1.32 with a median of 0.94. There was no inconsistency between the Q statistics and the test for heterogeneity at any level (whole network level $I^2 = 0\%$; total $p = 0.394$; within designs, $p = 0.394$) (Figures 2 and S1). The targeted treatments were clustered in the same node. The platinum regimen + Pemb yielded the best OS benefit compared to chemotherapy (HR = 0.57, 95% CI = 0.36–0.90, $p = 0.016$), followed by the platinum regimen + nivolumab (Niv) + ipilimumab (Ipi) (HR = 0.61, 95% CI = 0.44–0.84, $p = 0.003$), and the platinum regimen + necitumumab (Nctm) (HR = 0.82, 95% CI = 0.73–0.92, $p < 0.001$) (Figure 3(a)). Atezolizumab (Atz) was not statistically different from the platinum regimen (HR = 1.08, 95% CI = 0.81–1.44, $p = 0.60$). The additional analysis including only studies in which PD-L1 was explicitly mentioned was conducted. The results did not conflict with the main analysis (Figure S2). In the separate model, HRos of the platinum regimen + Ptx + Pemb (HR = 0.57, 95% CI = 0.36–0.90, $p = 0.016$) ranked first. The effect of this regimen was significantly different between the separate models (Figure S3).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, we performed a systematic review and network meta-analysis of patients with squamous NSCLC with a PD-L1 TPS of 1%–49%. For the 16 391 patients diagnosed with NSCLC and part of 48 RCTs, the platinum regimen + Pemb and the platinum regimen + Niv + Ipi were considered appropriate first-line agents for treating squamous NSCLC with low PD-L1.

Zhou Y et al., 2021 [50].

The Safety and Effectiveness of Bevacizumab in the Treatment of Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

Bevacizumab was currently available for nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSqNSCLC) patients and has been studied in several randomized controlled trials (RCTs) for treatment of these patients. This meta-analysis summarizes the most up-to-date evidences regarding the effects and adverse reactions of bevacizumab in the treatment of NSqNSCLC patients

Methodik

Population:

- NSqNSCLC patients

Intervention und Komparator:

- bevacizumab plus standard chemotherapy regimen and the control group using standard chemotherapy regimen alone

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- The last search was performed on December 8, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs

Charakteristika der Population:

Studies	Year	Intervention		Number (case/ control)	Type of study
		Experimental group	Control group		
Cortot et al.	2020	Bevacizumab+paclitaxel	Docetaxel	111/55	RCT
Kitagawa et al.	2019	Bevacizumab+gefitinib	Gefitinib	6/10	RCT
Fukuda et al.	2019	Bevacizumab+pemetrexed	Pemetrexed	20/20	RCT
Saito et al.	2019	Bevacizumab+erlotinib	Erlotinib	114/114	RCT
Karayama et al.	2016	Bevacizumab+pemetrexed	Pemetrexed	55/55	RCT
Seto et al.	2014	Bevacizumab+erlotinib	Erlotinib	77/77	RCT
Niho et al.	2012	Bevacizumab+carboplatin+paclitaxel	Carboplatin+paclitaxel	121/59	RCT
Reck et al.	2010	Bevacizumab 7.5 mg/kg+cisplatin +gemcitabine	Placebo+cisplatin +gemcitabine	345/347	RCT
Reck et al.	2009	Bevacizumab 15 mg/kg+cisplatin +gemcitabine	Placebo+cisplatin +gemcitabine	351/347	RCT
Sandler et al.	2006	Bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	Paclitaxel+carboplatin	417/433	RCT

Qualität der Studien:

	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
Cortot 2020	+	+	?	?	+	+	+
Fukuda 2019	+	+	?	?	+	+	+
Karayama 2016	+	+	?	?	+	+	+
Kitagawa 2019	+	?	?	?	+	?	+
Niho 2012	+	+	?	?	+	+	+
Reck 2009	+	+	+	+	+	+	+
Reck 2010	+	+	+	+	+	+	+
Saito 2019	+	+	?	?	+	+	+
Sandler 2006	+	+	?	?	+	+	+
Seto 2014	+	?	+	?	?	+	+

Studienergebnisse:

- Efficacy Profile. Compared to the bevacizumab-free group, the bevacizumab-containing group was associated with significantly superior ORR (RR 1.63, 95% CI 1.24 to 2.14, $P < 0:001$; Figure 3), OS (HR 0.90, 95% CI 0.82 to 0.99, $z = 21:45$, $P < 0:001$; Figure 4), and longer PFS (HR 0.68, 95% CI 0.62 to 0.74, $z = 22:50$, $P < 0:001$; Figure 5).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis showed that treatment containing bevacizumab was an option for patients with NSqNSCLC and patients with acceptable efficacy. Bevacizumab was superior to those without it in terms of ORR, OS, and PFS in patients with NSqNSCLC and no significant TRAE3-5 was observed.

Kommentare zum Review

Di Federico A et al., 2021 [10].

Programmed Cell Death Protein-1 Inhibitors Versus Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Addition to Chemotherapy for the First-Line Treatment of Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to evaluate and compare the efficacy and safety of PD-(L)1 inhibitors in combination with first-line CT for advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- patients with previously untreated advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- treatment with the combination of either a PD-1 or PD-L1 inhibitor and first-line CT-based treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- before February 1, 2021 through the online databases MEDLINE (PubMed), EMBASE, and Cochrane Database of Systematic Reviews and Central Register of Controlled Trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight randomized clinical trials including a total of 4466 patients

Charakteristika der Population:

Table 2. Main Characteristics of the Randomized Clinical Trials Selected for the Meta-Analysis

Trial	Phase	Histology	No. of Intervention/Control	Arms of Treatment	Primary Outcome	TRAEs Reported
KEYNOTE 021 ^{6,7}	II	Nonsquamous	60/63	Pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed vs. carboplatin + pemetrexed	ORR	Yes
KEYNOTE 189 ^{10,11}	III	Nonsquamous	410/206	Pembrolizumab + cisplatin or carboplatin + pemetrexed vs. cisplatin or carboplatin + pemetrexed	PFS, OS	No
KEYNOTE 407 ^{8,9}	III	Squamous	278/281	Pembrolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel or paclitaxel vs. carboplatin + nab-paclitaxel or paclitaxel	PFS, OS	Yes
ORIENT-11 ¹²	III	Nonsquamous	266/131	Sintilimab + pemetrexed + cisplatin or carboplatin vs. pemetrexed + cisplatin or carboplatin	PFS, OS	No
IMpower130 ¹⁵	III	Nonsquamous	483/240	Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel vs. carboplatin + nab-paclitaxel	PFS, OS	Yes
IMpower131 ¹³	III	Squamous	343/340	Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel vs. carboplatin + nab-paclitaxel	PFS, OS	Yes
IMpower132 ¹⁶	III	Nonsquamous	292/286	Atezolizumab + cisplatin or carboplatin + pemetrexed vs. cisplatin or carboplatin + pemetrexed	PFS, OS	Yes
IMpower150 ¹⁴	III	Nonsquamous	400/400	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel vs. bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	PFS, OS	Yes

ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TRAE, treatment-related adverse event.

Qualität der Studien:

Table 1. Summary of Authors' Judgment on the Risk of Bias for Each Selected Randomized Controlled Clinical Trial According to the Cochrane Collaboration for Assessing Risk of Bias

Category	KEYNOTE021	KEYNOTE189	KEYNOTE407	IMpower130	IMpower131	IMpower132	IMpower150	ORIENT-11
Random sequence generation	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Allocation concealment	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Selective reporting	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Blinding participants and personnel	High	Low	Low	High	High	High	High	High
Blinding outcome assessment	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Incomplete outcome data	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Other	Unclear	Unclear	Short follow-up duration	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

Studienergebnisse:

- The addition of a PD-(L)1 inhibitor to CT improved progression-free survival, overall survival, and objective response rate compared with CT alone.
- The risk of grade greater than or equal to 3 treatment-related adverse events was slightly higher with the addition of a PD-(L)1 inhibitor to CT as compared with CT alone.
- A subgroup analysis according to the targeted receptor (PD-1 versus PD-L1) revealed that the addition of a PD-1 inhibitor to CT led to better objective response rate ($p \frac{1}{4} 0.0001$), progression-free survival ($p = 0.006$), and overall survival ($p = 0.002$) compared with that of a PD-L1 inhibitor.
- The risk of grade greater than or equal to 3 treatment-related adverse events was significantly increased with the addition of a PD-L1 inhibitor to CT, but not with the addition of a PD-1 inhibitor.
- A direct comparison using the meta-regression analysis confirmed the statistical significance of all previous findings.

Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis revealed that the addition of a PD-1 inhibitor to CT seems to be more effective and safer than that of a PD-L1 inhibitor. These findings need validation in prospective trials of direct comparison among different ICIs in combination with platinum-based CT.

Kommentar zum Review:

Siehe auch:

- Di Federico, A. et al., 2021 [9]
- García-González, J. et al., 2020 [16]
- Yi, K. et al., 2020 [47]

Wang DD et al., 2021 [42].

Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis.

Fragestellung

to conduct a network meta-analysis to compare the safety and efficacy of these immune checkpoint inhibitors (ICIs).

Methodik

Population:

- patients with advanced non-small cell lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitors

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase databases for English-language articles published up to December 20, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs, including 12,753 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Details of all included trials.

Study	Study characteristics					D-L1 expression			Patient characteristics			
	Treatment details	Sample size	Line of treatment	Histology types	Median follow-up (months)	≥50% (n)	1%-49% (n)	<1% (n)	% Male	% of current or former smokers	% of non-squamous	Median age
KEYNOTE-010	Pem Chemo	690 343	Second or late	Mixed	42.6	290 152	400 191	0	62% 61%	82% 78%	70% 70%	63 62
KEYNOTE-024	Pem Chemo	154 151	First-line	Mixed	25.2	154 151	0 0	0	59.7% 62.9%	96.8% 87.4%	81.2% 82.1%	64.5 66
KEYNOTE-033	Pem Chemo	213 212	Second or later	Mixed	18.8	114 98	112 98	0	73.7% 77.4%	N/A N/A	N/A N/A	60.6† 61.0†
KEYNOTE-042	Pem Chemo	637 637	First-line	Mixed	14	299 300	338 337	0	71% 71%	78% 78%	62% 61%	63 63
KEYNOTE-189	Pem+Chemo Chemo	410 206	First-line	Non-SCC	23.1	132 70	128 58	127 63	62.0% 52.9%	88.3% 87.9%	100% 100%	65 63.5
KEYNOTE-407	Pem+Chemo Chemo	278 281	First-line	SCC	14.3	73 73	103 104	95 99	79.1% 83.6%	92.1% 93.2%	0% 0%	65 65
CheckMate 017	Niv Chemo	135 137	Second or later	SCC	36.6 (minimum)	17 12	NA NA	54 52	82% 71%	90% 94%	0% 0%	63 63
CheckMate 026	Niv Chemo	271 270	First-line	Mixed	13.5	88 126	NA NA	0	89% 88%	88% 87%	76% 76%	63 65
CheckMate 057	Niv Chemo	292 290	Second or later	Non-SCC	36.6 (minimum)	66 46	NA NA	108 101	53% 58%	79% 78%	100% 100%	61 64
CheckMate 078	Niv Chemo	338 166	Second or late	Mixed	25.9 (minimum)	NA NA	NA NA	138 67	78% 81%	70% 71%	61% 60%	60 60
CheckMate 227 (Part 1)	Niv+Ipi Niv Niv+Chemo Chemo	583 396 177 583	First-line	Mixed	29.3 (minimum)	205 214 0 192	191 182 1 205	187 0 176 186	67.4% 68.7% 73.4% 66.0%	85.2% 86.4% 83.1% 85.6%	71.9% 70.5% 75.7% 72.2%	64 64 64 64
CheckMate 277 (Part 2)	Niv+Chemo Chemo	377 378	First-line	Mixed	19.5 (minimum)	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA
OAK	Ate Chemo	425 425	Second or later	Mixed	26 (minimum)	72 65	173 161	180 199	61% 61%	80% 83%	74% 74%	63 64
IMpower110	Ate Chemo	277 277	First-line	Mixed	13.4	107 98	170 179	0	70.8% 69.7%	86.6% 87.4%	69.3% 69.7%	64 65
IMpower130	Ate+Chemo Chemo	451 228	First-line	Non-SCC	18.5 19.2	88 42	128 65	235 121	59% 59%	89% 92%	100% 100%	64 65
IMpower131	Ate+Chemo Chemo	343 340	First-line	SCC	26.8 24.8	48 44	134 126	161 170	80% 80%	77.20% 77.20%	0% 0%	65 63
IMpower132	Ate+Chemo Chemo	292 286	First-line	Non-SCC	28.4	25 20	63 72	88 75	66.4% 66.4%	87% 90%	100% 100%	64 63
MYSTIC	Dur Chemo	374 372	First-Line	Mixed	30.2	118 107	161 182	95 83	68.4% 67.2%	84.8% 86.0%	71.4% 71.5%	65 64
ARCTIC (Study B)	Dur Chemo	117 118	Third-line or later	Mixed	9.1	0 0	N/A N/A	52 58	62.4% 68.6%	76.1% 81.4%	75.2% 76.3%	63 65

Abbreviations: NA: not available; Ate: atezolizumab; Pem: pembrolizumab; Ipi: ipilimumab; Niv: nivolumab; Dur: durvalumab; Chemo: chemotherapy; SCC: Squamous Cell Carcinoma. Notes: † Mean age

Qualität der Studien:

- Overall, 18 trials were considered to have low risk of bias for the overall survival outcome. One trial (CM 227 Part 2) was considered to have an unclear risk of bias as three domains were assessed as having an unclear risk.
- In the selection bias domain, 18 trials were considered low risk, and one (CM 227 Part 2) was considered unclear risk. In the reporting bias domain, 18 trials were considered low risk, and one (CM 227 Part 2) was considered unclear risk. In the performance bias domain, all trials were considered to be low risk for the overall survival outcome as this is unlikely to be affected by the lack of blinding in the open trial design. Only two trials (KN-189 and KN-407) had a low risk of bias for PFS, as these were the only double-blind trials.
- In the detection bias domain, all trials were considered low risk for the overall survival outcome as this is unlikely to be affected by lack of blinding. Ten trials (KN-010, KN-024, KN-033, KN-042, KN-189, KN-407, CM 017, CM 026, CM 227 Part 1, MYSTIC) were also considered low risk for the PFS outcome, as they used blinded independent central reviewers for radiographic assessment of progression.
- All trials were considered low risk for attrition bias. Most trials allowed crossover, and this was considered to be a source of other potential bias.

Studienergebnisse:

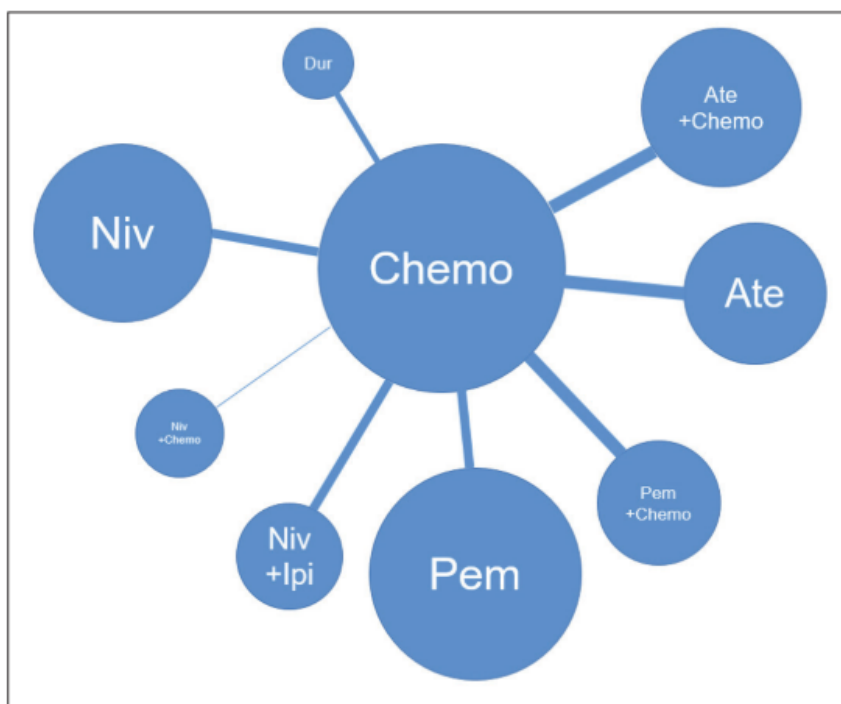


Figure 1. Network of eligible comparisons. The size of the nodes is proportional to the number of patients randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing the connected treatments. Abbreviations: Pem, pembrolizumab; Ate, atezolizumab; Dur, durvalumab; Ipi, ipilimumab; Niv, nivolumab; Chemo, chemotherapy.

- In the analysis of all-comers, the pembrolizumab/chemotherapy combination ranked best for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).
- Durvalumab was the only ICI treatment that showed no benefit over chemotherapy.
- In the first-line setting only, in terms of OS, atezolizumab, pembrolizumab/chemotherapy, and nivolumab/ipilimumab ranked as the best treatments for patients with PD-L1 expression levels of $\geq 50\%$, 1-49%, and $< 1\%$, respectively.

- Nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, and durvalumab all had lower odds of grade 3 or greater treatment-related adverse events (TRAEs) compared to chemotherapy.
- With the addition of chemotherapy to any ICI regimen, the odds of TRAEs increased in a considerable and statistically significant way.

Anmerkung/Fazit der Autoren

While the pembrolizumab/chemotherapy combination was the most effective therapy in the overall cohort of all-comers, treatment preferences varied by treatment-line setting, tumor characteristics, and outcome of interest. In the first-line setting, the most effective treatments for patients with PD-L1 expressions of $\geq 50\%$, 1-49%, and $< 1\%$ were atezolizumab, pembrolizumab/chemotherapy, and nivolumab/ipilimumab, respectively.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

- Liang, J. et al., 2020 [28]
- Landre T et al., 2020 [24]
- Jiang, M. et al., 2022 [21]
- Wang, L. et al., 2022 [42]
- Peng TR und Wu TW, 2019 [33]

Wankhede D et al., 2022 [44].

PD-1/PD-L1 inhibitors in treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer patients with $< 1\%$ PD-L1 expression: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

PD-1/PD-L1 inhibitors prolong survival in treatment-naïve, locally advanced, and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with positive PD-L1 expression ($> 1\%$ / $> 50\%$). Recent evidence has suggested that tumors with $< 1\%$ PD-L1 expression may also be predictive of PD-1/PD-L1 inhibiting agents.

Methodik

Population:

- treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer patients with $< 1\%$ PD-L1 expression

Intervention und Komparator:

- PD-1/PD-L1 inhibitors (chemotherapy–immunotherapy combinations) to histology-selected chemotherapy in advanced NSCLC (locally advanced or metastatic)

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane databases (up to May 1, 2022)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 trials

Charakteristika der Population:

Author	Study	Study type	Histology	Treatment regimen	No. of patients (ITT)		Outcome	PD-L1 characteristics		
					Total	PD-L1 <1% (n, %)		Sample type	Membrane-stained cell	Assay
Zhou et al. (2021a)	CameL	Phase III	Non-squamous NSCLC	Arm 1: camrelizumab + chemotherapy	205	49 (23.9)	PFS, OS,	Archival tumor tissue (< 6 months) or fresh samples	Tumor cell	22C3 pharmDx
				Arm 2: chemotherapy	207	69 (33.3)				
Ren, (2022)	CameL-Sq	Phase III	Squamous NSCLC	Arm 1: camrelizumab + chemotherapy	193	91 (47)	PFS, OS,	Archival tumor tissue or tissue obtained at screening	Tumor cell	E1L3N AmoxyDx
				Arm 2: chemotherapy	196	97 (49)				
West, (2019)	IMpower130	Phase III	Non-squamous NSCLC	Arm 1: atezolizumab + chemotherapy	483	253 (52.4)	PFS, OS,	Archival tumor tissue or tissue obtained at screening	Tumor cell/ tumor-infiltrating immune cell	VENTANA PD-L1 (SP142)
				Arm 2: chemotherapy	240	129 (53.8)				
Jotte, (2020)*	IMpower 131	Phase III	Squamous NSCLC	Arm 1: atezolizumab + chemotherapy (A + CnP)	343	160 (46.6)	PFS, OS, ORR	Archival tumor tissue or tissue obtained at screening	Tumor cell/ tumor-infiltrating immune cell	VENTANA PD-L1 (SP142)
				Arm 2: chemotherapy (CnP)	340	171 (50.3)				
Nishio (2020)	Impower 132	Phase III	Non-squamous NSCLC	Arm 1: atezolizumab + chemotherapy	292	88 (50)	FS, OS, ORR	Archival tumor tissue or tissue obtained at screening	Tumor cell/ tumor-infiltrating immune cell	VENTANA PD-L1 (SP142)
				Arm 2: chemotherapy	286	75 (44.6)				
Awad et al. (2021)	KEYNOTE-021	Phase II	Non-squamous NSCLC	Arm 1: pembrolizumab + chemotherapy	60	21 (35)	OS, PFS, ORR, DOR	Archival tumor tissue or tissue obtained from a biopsy at screening	Tumor cell	22C3 pharmDx
				Arm 2: chemotherapy	63	23 (36.5)				
Rodríguez-Abreu, (2021)	KEYNOTE-189	Phase III	Non-squamous NSCLC	Arm 1: pembrolizumab + chemotherapy	410	127 (30.9)	OS, PFS, ORR, DOR, Safety	newly obtained core or excisional biopsy or archival tissue	Tumor cell	22C3 pharmDx
				Arm 2: placebo + chemotherapy	206	63 (30.5)				
Paz-Ares, (2018)	KEYNOTE-407	Phase III	Squamous NSCLC	Arm 1: pembrolizumab + chemotherapy	278	95 (34.1)	OS, PFS, ORR, DOR, Safety	Archival tumor tissue or tissue obtained from a biopsy at screening	Tumor cell	22C3 pharmDx
				Arm 2: placebo + chemotherapy	281	99 (35.2)				
Yang, (2021)	ORIENT-11	Phase III	Non-squamous NSCLC	Arm 1: sintilimab + chemotherapy	266	85 (32)	OS, PFS	Archival tumor tissue or tissue obtained from a biopsy at screening	Tumor cell	22C3 pharmDx
				Arm 2: chemotherapy	131	44 (33.6)				
Zhou C, (2021)	ORIENT-12	Phase III	Squamous NSCLC	Arm 1: sintilimab + chemotherapy	179	59 (33)	OS, PFS	Archival tumor tissue or tissue obtained from a biopsy at screening	Tumor cell	22C3 pharmDx
				Arm 2: chemotherapy	178	63 (35.4)				
Lu S, (2021)	RATIONALE 304	Phase III	Non-squamous NSCLC	Arm 1: tislelizumab + chemotherapy	222	96 (43)	PFS, OS, ORR	Archival tumor tissue or tissue obtained at screening	Tumor cell	Ventana PD-L1 (SP263)
				Arm 2: chemotherapy	110	48 (43.2)				
Wang, (2021)\$	RATIONALE 307	Phase III	Squamous NSCLC	Arm 1: tislelizumab + chemotherapy (T + CP)	120	48 (40)	PFS, OR, ORR	Archival tumor tissue or tissue obtained at screening	Tumor cell	Ventana PD-L1 (SP263)
				Arm 2: chemotherapy (CP)	121	49 (40.5)				

ITT intention to treat, PFS progression-free survival, OS overall survival, ORR objective response rate, DOR duration of response

*Three treatment arms (atezolizumab + carboplatin + paclitaxel (A + CP), atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel (A + CnP) and carboplatin + nab-paclitaxel (A + CnP))

\$Three treatment arms (tislelizumab + paclitaxel + carboplatin (T + CP), tislelizumab + nab-paclitaxel + carboplatin (T + CnP) and paclitaxel and carboplatin (CP))

Studienergebnisse:

- All included studies reported outcomes for PFS treatment effects, and nine studies reported data for the OS. Tumors with negative PD-L1 expression were associated with reduced risk of death [HR, 0.71; 95% CI, 0.63–0.80, $p < 0.00001$, Fig. 2] and progression [HR, 0.65; 95% CI, 0.58–0.72, $p < 0.00001$, Fig. 3] when treated with PC compared to

chemotherapy alone. Non-significant heterogeneity was evident among studies for both treatment effects. Results remained consistent for both OS and PFS outcomes following leave-one-out validation and performing analyses using both fixed- and random-effect models

Anmerkung/Fazit der Autoren

Tumors harboring < 1% PD-L1 expression are likely to derive significant OS and PFS benefits and clinical responses from PD-1/PD-L1 inhibitor therapy in advanced NSCLC. Our results were consistent irrespective of the histological subtypes and PD-L1 IHC assays. Robustness of results was evident with congruous OS and PFS outcomes following sensitivity analyses. PD-1/PD-L1 inhibitor–chemotherapy regimen may be advised as first-line therapy in both non-squamous and squamous NSCLC with negative PD-L1 expression.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

Ding K et al., 2022 [11]: In summary, our meta-analysis demonstrated that advanced NSCLC patients with negative PD-L1 expression could have maximal benefits from the single-agent ICI plus chemotherapy or the doublet ICIs than chemotherapy in terms of OS and PFS. Meanwhile, the statistically significant benefit of the single-agent ICI versus chemotherapy and the single-agent ICI plus radiotherapy versus ICI was only observed in OS and PFS, respectively.

Yang Y et al., 2021 [46].

The optimal immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Metaanalysis that compared the efficacy and safety of PD-1 inhibitor + CT with PD-L1 inhibitor + CT.

Methodik

Population:

- advanced patients with NSCLC

Intervention/Komparator:

- PD-1 + CT vs PD-L1 + CT

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) and treatment-related adverse events (TRAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, and major international scientific meetings were searched from inception dates to March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 phase III RCTs with 4253 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of patients comparing PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy or PD-1/PD-L1 inhibitors alone with chemotherapy in 8 randomized controlled trials included in the meta-analysis

Study	Author	Year	Trial phase	Study group (regime and no. of Pts.)	Control group (regime and no. of Pts.)	Inclusion criteria
CheckMate 227	Hellmann	2018	III	NIV plus PBC	177 PBC alone	160 Stage IV or recurrent NSCLC without targetable genetic aberration, with a high tumor mutational burden (≥ 10 mutations per megabase)
KEYNOTE-021	Langer	2016	III	PEM plus PBC	60 PBC alone	63 Stage IIIB or IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
KEYNOTE-189	Gandhi	2018	III	PEM plus PBC	410 PBC alone	206 Stage IV non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
KEYNOTE-407	Paz-Ares	2018	III	PEM plus PBC	278 PBC alone	281 Stage IV, squamous NSCLC
Impower 130	West	2019	III	ATE plus PBC	447 PBC alone	226 Stage IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
Impower 131	Jotte	2018	III	ATE plus PBC	343 PBC alone	340 Stage IV, squamous NSCLC
Impower 132	Papadimitra-kopoulou	2018	III	ATE plus PBC	292 PBC alone	286 Stage IV non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
Impower 150	Socinski	2018	III	ATE plus PBC	353 PBC alone	331 Stage IIIB or IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration

NIV nivolumab, PBC platinum-based chemotherapy, PEM pembrolizumab, ATE atezolizumab

Qualität der Studien:

- All of the studies were of high quality.

Studienergebnisse:

B Indirect Analysis

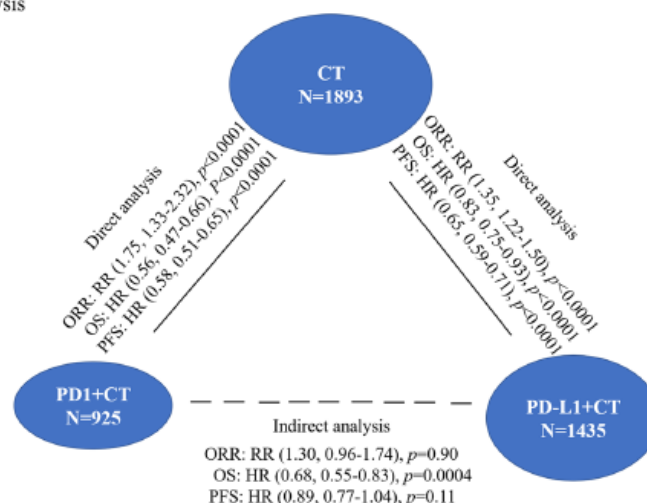


Fig. 3 Forest plots of progression-free survival (PFS) comparing PD-1+CT or PD-L1+CT versus chemotherapy alone and indirect comparison between PD-1+CT versus PD-L1+CT. In B, solid lines represented the existence of direct comparisons between treatment regimens, and dashed line represented the indirect comparison

between PD-1+CT versus PD-L1+CT. The size of the circle corresponds to the enrolled patient number. PD-1 anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, PD-L1 anti-PD-L1 immune checkpoint inhibitor, CT chemotherapy, ORR objective response rate, OS overall survival, PFS progression-free survival

- PD-1 + CT led to notably longer OS most in low/negative expression of PD-L1 for NSCLC patients compared with PD-L1 + CT.
- In terms of Grade 3–5 TRAEs, the results showed that PD-1 + CT and PD-L1 + CT exclusively increased the risk of adverse incidence than CT alone, especially for PD-L1 + CT ($p < 0.00001$).
- For subgroups including female, young patients, patients with nonsmoker, and EGFR/ALK wild-type, PD-1 + CT was associated with prolonged OS ($p < 0.05$).
- For no liver metastasis of NSCLC patients, obviously OS advantage for patients treated with PD-1 + CT compared to PD-L1 + CT was found.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This exploratory analysis from our meta-analysis demonstrated ICIs + CT provides a survival advantage over CT alone in a large proportion of metastatic NSCLC patients, and it is worth noting that in terms of tumor response, OS and PFS, the superiority of combined PD-1 + CT over PD-L1 + CT as a first-line treatment strategy for advanced NSCLC patients according to indirect analysis.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Li, L. et al., 2020 [27]
- Landre T et al., 2020 [24]

Dafni U et al., 2019 [7].

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:

- 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 pembrolizumab combination 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 \geq 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 \leq PD-L1 \leq 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 (HRpooled=0.55 [0.44-0.70]; HRpooled=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]; HRpooled=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 < 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 (HRpooled=0.60 [0.45-0.80] and HRpooled=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≥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 ICImonotherapies 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:

- Wagner, G. et al. 2020 [40]
- Wang, D. et al., 2021 [41]
- Wang, Y. et al., 2022 [43]
- Abdelazeem, B et al., 2022 [1]:
- Petrelli F et al., 2021 [34]: In this systematic review and meta-analysis including nine trials and 5982 untreated NSCLC patients, ICI–CT combinations significantly improved responses and survival as compared with platinum-based CT. However, a higher rate of developing severe toxicities was reported for ICI–CT. The magnitude of benefit was low or absent in NSCLC patients with squamous histology, PD-L1 expression less than 50%, liver metastases, female sex and never-smoking history.
- Zhang X et al., 2022 [49]: Through the IA of first-line treatment regimens, a POS of 16.20 m can be determined as the LS standard. Further considering 1ySR and 2ySR, atezolizumab combined with bevacizumab and chemotherapy or pembrolizumab plus chemotherapy are likely to bring the longest LS in the overall population, while single ICI may be adequate for patients with a high PD-L1 expression. ICIs with bevacizumab and chemotherapy may be the best combination for LS for its further advantage over time.
- Chai Y et al., 2022 [5]
- Sheng L et al., 2021 [35]: A combination of ICIs with chemotherapy, rather than double ICIs, is the best first-line treatment for advanced wild-type NSCLC, with synergy that leads to better long-term survival.
- Shi Y et al., 2021 [36]: This meta-analysis confirmed the treatment effects of ICIs combined with chemotherapy for non-squamous NSCLC. The pembrolizumab combination group had a greater RMST benefit compared with the atezolizumab combination group. Furthermore, our study also demonstrated a PFS advantage for non-squamous NSCLC using ICIs combined with chemotherapy irrespective of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression level, smoking status, liver metastasis status, sex, age and ECOG score. Due to the significant increase in AEs (> grade 3), more attention should be paid to the additional use of atezolizumab.
- Siciliano M et al., 2022 [37]: The main findings of this NMA are as follows: (i) direct comparisons show that ICI-based regimens rank better in terms of efficacy in the unselected and stratified population compared to CT except for OS in patients with LM. This confirms a key role of ICI in frontline NSCLC treatment; (ii) considering together the efficacy and safety ranking profile, pembrolizumab/CT and cemiplimab rank first in the overall population with a better safety profile when compared with combinatory approaches burdened by more TRAEs; (iii) different ICI treatments rank differently in specific NSCLC cohorts of interest, emphasizing the lack of the optimal onetreatment-fits-all strategy. Atezolizumab/bevacizumab/CT ranks better in PFS in most cases but with a worse safety profile. In particular, nivolumab/ipilimumab ± CT ranks better for OS in the PD-L1-negative, SQ and BM population, while cemiplimab ranks better in PD-L1 >50%. In SQ, a combination strategy is better than ICI alone except for cemiplimab which shows a better ranking profile compared to NSQ.
- Xu Q et al., 2021 [45]: In the first-line therapy for advanced wild-type NSCLC, both SICI-based and DICI-based treatments could bring significant overall advantages vs. CT, with

comparable outcomes for mOS and ≥ 3 AEs. DICI-based treatments were more effective than SICI-based treatments in squamous and PD-L1 $< 1\%$ subgroups, while DICI in combination with CT could be the best first-line choice for most populations. We need more research to further evaluate the efficacy and safety of DICI-based treatments. At the same time, SICI-based therapies have established their position in the current first-line treatment. In addition, NMA and ranking possibilities of specific regimens could provide strong evidence for clinical selection of individualized treatment regimens to maximize survival benefits for related patients.

- Zhai J et al., 2022 [48]: This study elucidates that ICI-chemotherapy is superior to Bev-chemotherapy for improved OS in first-line treatment of advanced NS-NSCLC.

Zhou Y et al., 2019 [51].

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	239
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 d1,β 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 (RR_{pem + chemo/chemo} 2.16, 95% CI 1.66–2.82; P < 0.001; heterogeneity, P = 0.441). And for pembrolizumab vs chemotherapy, the pooled RR_{pem/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 (HR_{pem + 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 (HR_{pem/chemo}, 0.65; 95% CI 0.40–1.04; z = 1.82, P = 0.069)
 - In terms of OS, both pembrolizumab plus chemotherapy (HR_{pem+ chemo/chemo}, 0.51; 95% CI 0.35–0.72; z = 3.71, P < 0.001) and pembrolizumab monotherapy (HR_{pem/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 [23]
- Guo WW et al., 2022 [17]

Liu J et al., 2020 [29].

Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to compare these approved first-line treatments for advanced NSCLC

Methodik

Population:

- advanced non-small cell lung carcinoma patients

Intervention/Komparator:

- Pembrolizumab alone, or PC (pembrolizumab plus chemotherapy) or AC (atezolizumab plus chemotherapy), or ABC (atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy), or BC (bevacizumab plus chemotherapy), with chemotherapy alone, as first-line treatments for advanced NSCLC

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, the Cochrane Library and Medline, as well as abstracts from major conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (ESMO), the American Association for Cancer Research (AACR), and the World Conference on Lung Cancer (WCLC) were searched from inception until September 10, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten trials, involving 6,124 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Study characteristics.

Source	Histology	PD-L1 Expression	Treatment Regimen	Median ages (years)	mPFS (months)	mOS (months)	Median Follow-up Time (months)
KEYNOTE-021 ^{9,19}	Non-squamous	All	PC	62.50	13.00	NR	23.90
KEYNOTE-024 ^{11,20}	Squamous and Non-squamous	≥50%	Chemo	63.20	8.90	NR	23.90
			Pembro	64.50	10.30	30.00	25.20
KEYNOTE-042 ¹²	Squamous and Non-squamous	≥1%	Chemo	66.00	6.00	14.20	25.20
			Pembro	63.00	7.10	20.00	12.80
KEYNOTE-042 in China ²³	Squamous and Non-squamous	≥1%	Chemo	63.00	6.40	12.20	12.80
			Pembro	NR	NR	20.00	11.30
KEYNOTE-189 ¹⁰	Non-squamous	All	Chemo	NR	NR	13.70	11.30
			Placebo+Chemo	65.00	8.80	NR	10.50
KEYNOTE-407 ¹³	Squamous	All	PC	63.50	4.90	11.30	10.50
			Placebo+Chemo	65.00	6.40	15.90	7.80
IMpower-130 ¹⁴	Non-squamous	All	AC	65.00	6.40	11.30	7.80
			Placebo+Chemo	65.00	4.80	11.30	7.80
IMpower-131 ^{17,21}	Squamous	All	AC	64.00	7.00	18.60	18.50
			Chemo	65.00	5.50	13.90	18.80
IMpower-132 ¹⁸	Non-squamous	All	AC	65.00	6.30	14.20	25.50
			Chemo	65.00	5.60	13.50	25.50
IMpower-150 ^{16,22}	Non-squamous	All	AC	64.00	7.60	18.10	14.80
			Chemo	63.00	5.20	13.60	14.80
			ABC	63.00	8.40	19.80	13.50
			BC	63.00	6.90	19.50	19.60
			BC	63.00	6.80	14.90	19.70

Abbreviation: Pembro: pembrolizumab; Chemo: chemotherapy; Placebo+Chemo: placebo plus chemotherapy; PC: pembrolizumab plus chemotherapy; AC: atezolizumab plus chemotherapy; ABC: atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy; BC: bevacizumab plus chemotherapy. NR: not reported; PFS: progression-free survival; OS: overall survival.

Qualität der Studien:

Table S1: Quality assessment: risk of bias according to Cochrane Collaboration's tool

Trial	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Other Source of bias
KEYNOTE-021 [6,16]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate (PFS, OS was not reported)	
KEYNOTE-024 [8,17]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 [9]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 in China [20]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate (ORR, PFS was not reported)	Data from the abstract and the presentation slides
KEYNOTE-189 [7]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-407 [10]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
IMpower-130 [11]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
IMpower-131 [14,18]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate	Data from the abstract and the presentation slides
IMpower-132 [15]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate	Data from the abstract and the presentation slides
IMpower-150 [13,19]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	

Studienergebnisse:

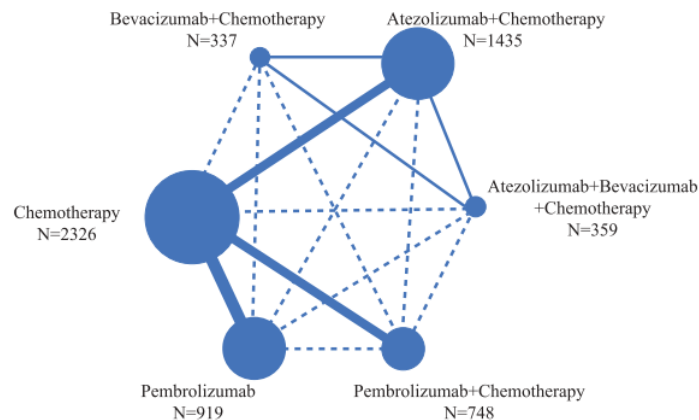


Figure 2. Network structure for all the included trials. Each circular node represents a treatment type. The circle size is proportional to the total number of patients. The width of lines is proportional to the number of studies performing head-to-head comparisons in the same study, and the dotted line is the indirect comparison which was shown in this NWM.

- NMA for non-squamous NSCLC

PD-L1 \geq 50% cohort For PD-L1-high patients, the PFS-NMA and the OS-NMA were based on six separate trials. ORR-NMA was not possible, between ABC and PC or Pembrolizumab alone, because connections could not be established due to the lack of AC data.

- For PFS, ABC appears superior to PC; however,; these intervention strategies were both significantly more effective than Pembrolizumab alone (HR 0.37, 95% CI 0.19–0.75 for ABC; HR 0.51, 95% CI 0.31–0.76 for PC), BC (HR 0.33, 95% CI 0.22–0.51 for ABC; HR 0.45, 95% CI 0.24–0.86 for PC) and chemotherapy alone (HR 0.27, 95% CI 0.13–0.52 for ABC; HR 0.36, 95% CI 0.25–0.52 for PC). AC was significantly superior to BC (HR 0.63, 95% CI 0.43–0.92) and chemotherapy alone (HR 0.50, 95% CI 0.35–0.71). Pembrolizumab alone was marginally superior to BC (HR 0.89, 95% CI 0.51–1.50), but was substantially more effective than chemotherapy alone (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.83).
- For OS, PC performed significantly better than BC (HR 0.38, 95% CI 0.16–0.87) and chemotherapy alone (HR 0.42, 95% CI 0.26–0.68). Pembrolizumab alone performed significantly better than chemotherapy alone (HR 0.67, 95% CI 0.57–0.78). Although there were no statistically significant difference between treatment groups, except for those previously mentioned.

Intermediate PD-L1 ($1\% \leq$ PD-L1 < 50%) cohort

- For PD-L1-intermediate patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on five trials.
- ORR-NMA was not analyzed for PD-L1-high patients analysis due to the missing AC connection. It was also not possible to analyze Pembrolizumab alone in this cohort due to the lack of PFS data.
- For PFS, ABC appears superior to PC, AC, and was significantly more effective than BC (HR 0.55, 95% CI 0.42–0.73) and chemotherapy alone (HR 0.48, 95% CI 0.31–0.76). AC (HR 0.69, 95% CI 0.54–0.89) and PC (HR 0.55, 95% CI 0.37–0.81) were significantly more effective than chemotherapy, although there was only a marginal improvement compared to BC (HR 0.79, 95% CI 0.61–1.00 for AC; HR 0.63, 95% CI 0.37–1.10 for PC). There were no significant differences among ABC, AC, and PC in terms of progression-free survival.

- For OS, PC appears superior to chemotherapy alone (HR 0.55, 95% CI 0.34–0.89). Although there was no significant difference when comparing ABC, AC, PC, pembrolizumab alone, BC, and chemotherapy.

PD-L1 < 1% cohort

- For PD-L1-low patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on three. ORR-NMA was not analyzed due to the missing AC connection, for the same reason as for the PD-L1-high expression analysis. Pembrolizumab alone was also not analyzed due to the lack of data.
- For PFS, ABC appears to provide a significant improvement compared with AC (HR 0.68, 95% CI 0.50–0.93), PC (HR 0.56, 95% CI 0.34–0.93), BC (HR 0.75, 95% CI 0.60–0.94) and chemotherapy alone (HR 0.42, 95% CI 0.29–0.61). AC (HR 0.62, 95% CI 0.50–0.75) performed significantly better than chemotherapy and appears superior to PC. Although PC appears inferior to BC while being superior to chemotherapy alone. BC was significantly more effective than chemotherapy alone (HR 0.56, 95% CI 0.42–0.75).
- PC appears superior to chemotherapy in terms of OS (HR 0.59, 95% CI 0.38–0.92). However, there was no significant difference among other interventions in terms of overall survival.
- NMA for squamous non-small cell lung cancer
 - For PD-L1-high patients with squamous NSCLC, the ORR NMA, PFS-NMA, and OS-NMA were both based on separate five trials.
 - For ORR: PC (OR 1.80, 95% CI 1.30–2.70) and Pembrolizumab alone (OR 1.30, 95% CI 1.10–1.60) performed significantly better than chemotherapy alone. PC and AC also appear superior to Pembrolizumab alone.
 - For PFS: PC was significantly more effective than Pembrolizumab alone (HR 0.53, 95% CI 0.33–0.84) and chemotherapy alone (HR 0.37, 95% CI 0.24–0.58). Pembrolizumab appears to provide a significant benefit compared to chemotherapy alone (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.84). AC on the other hand appears inferior to PC, yet superior to Pembrolizumab alone.
 - For OS: PC appears superior to Pembrolizumab alone. Both AC (HR 0.56, 95% CI 0.32–0.99) and Pembrolizumab alone (HR 0.67, 95% CI 0.57–0.80) performed significantly more effectively than chemotherapy alone.
 - For patients with intermediate PD-L1 expression, AC (HR 0.70, 95% CI 0.53–0.92) and PC (HR 0.56, 95% CI 0.39–0.80) were significantly more effective than chemotherapy in terms of PFS and PC appears significantly superior to both chemotherapy alone (HR 0.57, 95% CI 0.36–0.90) and AC in terms of overall survival. For PD-L1-negative patients, PC appears significantly superior to chemotherapy alone in terms of ORR (OR 1.50, 95% CI 1.20–2.10), PFS (HR 0.68, 95% CI 0.47–0.98) and OS (HR 0.61, 95% CI 0.38–0.98). There was no identifiable difference among the other regimens included.
- NMA for safety analysis
 - Patients with low grade and grade 3–5 AEs perhaps benefit more from PC and Pembrolizumab alone compared to BC (OR 0.95, 95% CI 0.91–0.99 for PC, OR 0.69, 95% CI 0.64–0.74 for Pembrolizumab alone for grade 1–5 AEs; OR 0.73, 95% CI 0.61–0.88 for PC, OR 0.33, 95% CI 0.26–0.42 for Pembrolizumab alone for grade 3–5 AEs). ABC and AC appear significantly less safe than PC with an OR 1.60 (95% CI 1.30–1.90 for grade 3–5 AEs for ABC) and an OR 1.20 (95% CI 1.10–1.30 for grade 3–5 AEs for AC). Pembrolizumab alone appears to be the safest intervention among the regimens analyzed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidence from this study suggests combined immunotherapies are superior to Pembrolizumab alone for PD-L1 $\geq 1\%$ but especially for PD-L1 $\geq 50\%$. For advanced non-squamous NSCLC, BC can also be recommended as an initial first-line treatment for PDL1 $\geq 1\%$. Combined immunotherapies can still be recommended for PD-L1-negative patients with advanced NSCLC, but ABC can be recommended specifically for those with non-squamous NSCLC. This study suggests PD-L1 expression may shed light on individual response differences although there are other potential predictive biomarkers which could be factored into identify and target specific populations who respond best to specific combinations. This new collaborative, biomarker-driven phase in research, necessitates bridging traditional boundaries between basic medical and clinical research, where interdisciplinary research teams record and report more sophisticated data. This additional knowledge will help to align specific combinations to specific patient groups, although of course, further research is required.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

- Cao, R. et al., 2019 [3]
- Herbst, R. et al., 2021 [20]

Jiang P et al., 2022 [22]

First-line chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors or bevacizumab in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer without EGFR mutations or ALK fusions

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of first-line chemotherapy (chemo) plus immune checkpoint inhibitors {ICis) or bevacizumab {Bev) in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer without EGFR mutations or ALK fusions

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- chemotherapy (chemo) plus immune checkpoint inhibitors {ICis) or bevacizumab {Bev)

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- Published between January 2000 and November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs

Charakteristika der Population:

Study	Experiment	Control	Sample size (No)	Median age (years)	Male (%)	Stage IV (%)
KEYNOTE 189	Pembro + AP	Chemo	410/206	63.5/63.0	62/53	100/100
KEYNOTE 021G	Pembro + AP	Chemo	60/63	62.5/63.2	37/41	98/95
IMpower132	Atezo + AP	Chemo	292/286	63.0/64.0	67/66	100/100
AVAIL	GP + BEV	Chemo	351/347	59.0/59.0	62/64	77/77
ERACLE	Chemo	TP + Bev	60/58	60.0/62.0	70/78	95/93
BEYOND	TP + Bev	Chemo	138/138	57.0/56.0	54/56	91/91
ECOG 4599	TP + Bev	Chemo	417/433	NG	50/58	74/78
JO 19907	TP + Bev	Chemo	121/59	61.0/66.0	64/64	69/71
IMpower130	Atezo + TP	Chemo	451/228	NG	59/59	100/100
CLEAR	AP + Bev	TP + Bev	131/66	66.0/67.0	74/71	73/76
PaintBreak	AP + Bev	TP + Bev	472/467	64.9/64.6	53/53	90/90
Camel	Camre + AP	Chemo	205/207	59.0/61.0	71/72	85/80
CheckMate 277	Nivo + AP	Chemo	270/273	63.0/63.0	64/63	NG
PRONOUNCE	Chemo	TP + Bev	182/179	65.8/65.4	58/58	99/100
IMpower150	Atezo + TP	TP + Bev	402/400	63.0/63.0	60/60	NG

Studienergebnisse:

- Overall, Chemo + ICi appears to be superior to Chemo + Bev, both in OS (HR: 0, 92; 95% CI: 0.88-0,96) and in PFS (HR: 0.93; 95% CI: 0.90-0,97) in the whole population. Ranking results were in accordance with the pooled estimates. Chemo + ICi was most likely to rank first to provide PFS and OS benefit compared to Chemo + Bev and Chemo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In general Chemo + ICi is superior to Chemo + Bev in the first line treatment of ns-NSCLC without mutations. Pembro + Chemo is worth recommending first.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [25].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (AWMF-Registernr. 020-007)

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [26].

Fragestellung

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Version von 2018

- 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. Diese Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig maximal jedoch 5 Jahre (2027).

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierung für den Zeitraum 2016-2022

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

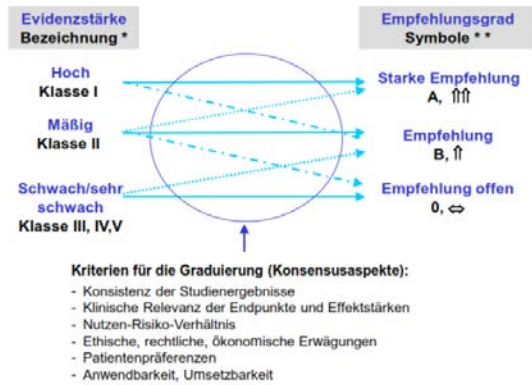


Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

* blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;
 ** Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).
 Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [1]

Empfehlungen

8.55	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel– wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten. Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.64	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab angeboten werden	
Level of Evidence 2	[938]	
	Konsens	

8.6.2.1 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 0-1

8.71	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll: <ul style="list-style-type: none"> eine Monotherapie mit Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab mit Chemotherapie als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[944] , [945] , [946] , [947] , [948]	
	Starker Konsens	

8.6.2.2 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von < 50 % und ECOG 0-1

8.72	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression < 50% sowie einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab/Ipilimumab.	
Level of Evidence 1b	[944] , [801] , [950]	
	Starker Konsens	

8.73	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[951] , [791] , [952] , [953] , [954] , [955] , [956] , [957] , [958] , [959]	
	Starker Konsens	

8.6.2.3 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % und ECOG 2

8.74	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von \geq 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit <ul style="list-style-type: none"> Atezolizumab (\geq 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab (\geq 50% der Tumorzellen) oder Pembrolizumab (\geq 50% der Tumorzellen) 	
	Starker Konsens	

8.75	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z. B. Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[962]	
	Starker Konsens	

8.76	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.77	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Patienten mit Stadium IV NSCLC ECOG 2 können Immuntherapie bzw. Chemotherapie zusätzlich zu „Best Supportive Care“ angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.6.3 Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.78	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	<p>Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als Chemo-Immuntherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. 	
Level of Evidence 1a	[653] , [984] , [944] , [802] , [985] , [946] , [986] , [987] , [988] , [989] , [990] , [947] , [948]	
	Starker Konsens	

8.79	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	<p>Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.</p>	
Level of Evidence 1	[944] , [945] , [946]	
	Konsens	

8.80	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	In aller Regel sollte nach 2 Zyklen (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.81	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Bei radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[653] , [984] , [944] , [802] , [985] , [800] , [946] , [986] , [988] , [990] , [991] , [947] , [948]	
	Starker Konsens	

8.82	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Die Gesamtdauer der Chemo-ICI-Therapie bzw. der ICI-Monotherapie ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.	
	Starker Konsens	

8.83	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	<p><u>Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI basierte Therapie</u></p> <p>Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> <p>Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV-Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p>	
	Konsens	

8.84	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	<p>Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplatteneithelialer Histologie, die für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG 0-1) sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erhalten.</p> <p>Folgende Schemata werden empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten, • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin. 	
Level of Evidence 1b	[599] , [672] , [673] , [674] , [675] , [676] , [992] , [993] , [994] , [995] , [996] , [681] , [684] , [686] , [997] , [998] , [942] , [999] , [1000] , [1001] , [1002] , [964] , [965] , [966] , [967] , [968] , [969] , [970]	
	Starker Konsens	
8.85	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	<p>Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Platteneithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p>	
	Starker Konsens	

Daly ME et al., 2022 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC).

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:

- from 1990 through 2021

LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Unresectable disease:

- Recommendation 5.1.: Patients with stage III NSCLC who are medically or surgically inoperable and with good performance status should be offered concurrent instead of sequential chemotherapy and radiation therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2.: Concurrent chemotherapy delivered with radiation therapy for definitive treatment of stage III NSCLC should include a platinum-based doublet, preferably cisplatin plus etoposide, carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus pemetrexed (non-squamous only), or cisplatin plus vinorelbine (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
Qualifying Statement: Carboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin.
- Recommendation 5.3.: Patients with stage III NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation but are candidates for chemotherapy should be offered sequential chemotherapy and radiation therapy over radiation alone (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 5.4.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation should be treated to 60 Gy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.5.: Doses higher than 60 Gy and up to 70 Gy may be considered for selected patients, with careful attention to doses to heart, lungs, and esophagus (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.6.: Patients with stage III NSCLC receiving definitive radiation without chemotherapy in standard fractionation may be considered for radiation dose escalation and for modest hypofractionation from 2.15 to 4 Gy per fraction (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 5.7.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation without disease progression during the initial therapy should be offered consolidation durvalumab for up to 12 months (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying Statement: There is insufficient evidence to alter the recommendation for consolidation durvalumab following concurrent chemoradiation for molecularly defined subgroups (namely, patients with an oncogenic driver alteration or those with low or no expression of programmed death-ligand 1)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [31].

Lung cancer: diagnosis and management

- This guideline replaces CG121.
- This guideline is the basis of QS17.

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 (sieh 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, erlotinib and gefitinib.

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

PDL1 \geq 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 and pembrolizumab combination

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

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 and pemetrexed with cisplatin or offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy.

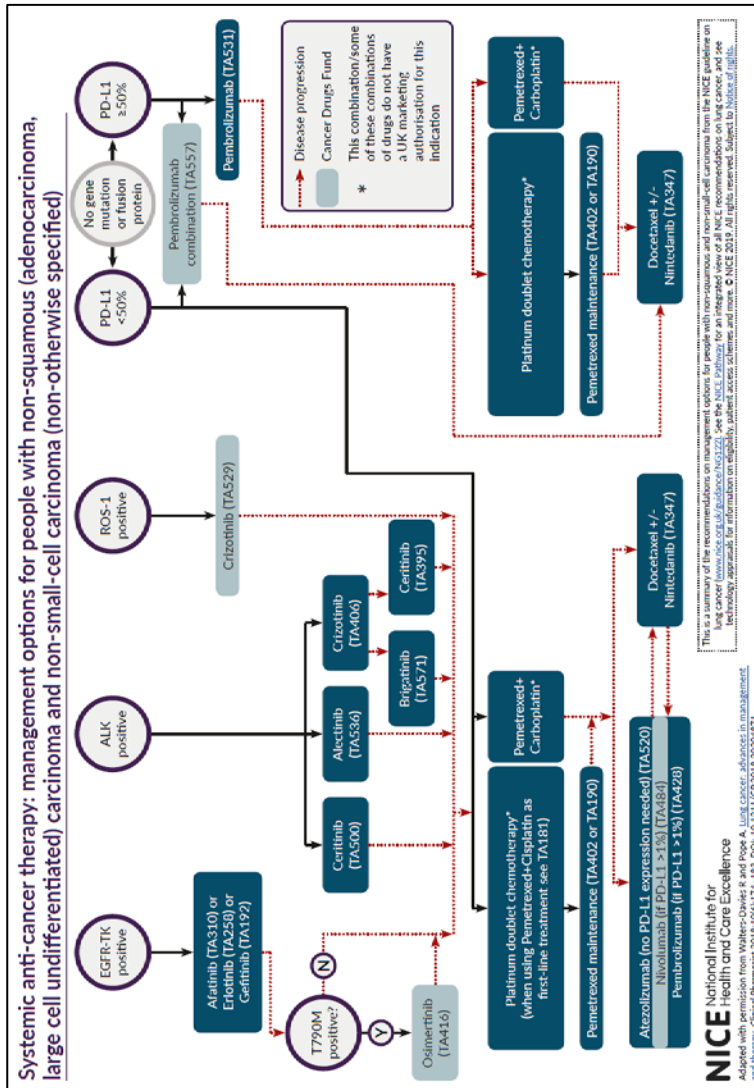
Squamous non-small-cell lung cancer

- PDL1 \geq 50%: For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at or above 50%:
 - for initial treatment, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin or carboplatin

PDL1 $<$ 50%

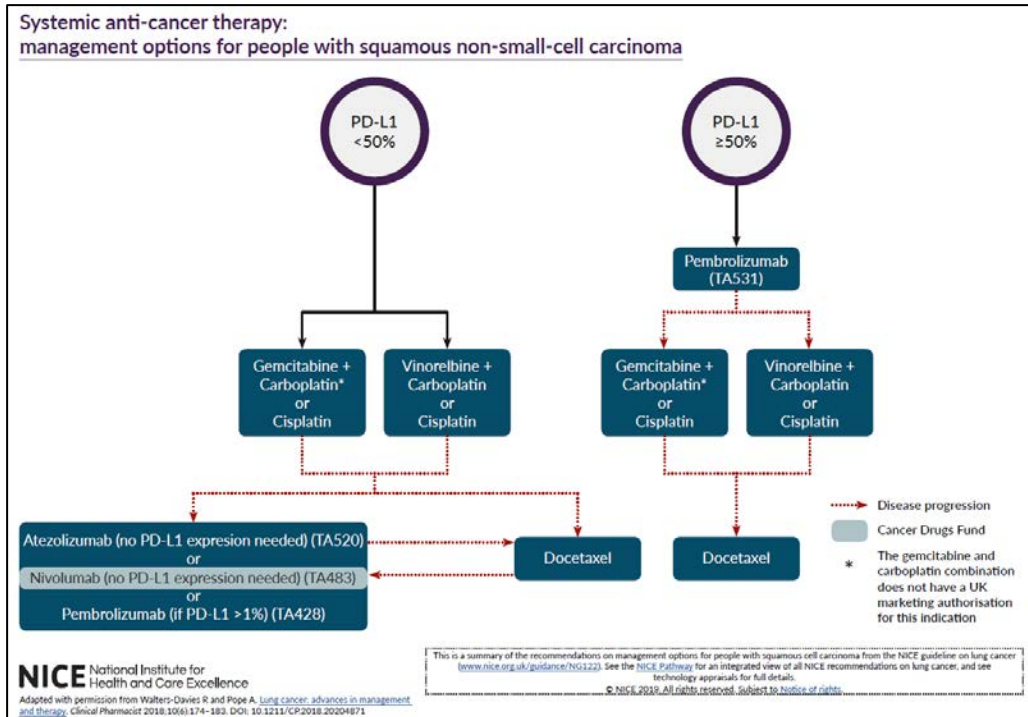
- 1.4.51 For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 below 50%:
 - for initial treatment, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin or carboplatin.

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)



Singh N et al., 2023 [38].

Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations updating the 2020 ASCO and Ontario Health (Cancer Care Ontario) guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer without driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von Hanna N. et al. 2020 [18]

- 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:

evidence identified through online searches of PubMed June 2018 through December 2021

LoE/GoR

GRADE

Empfehlungen

Recommendations

Recommendation 1.5 (note numbering change: 2020 1.5 will become 2022 1.8). In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%; Table 1), nonsquamous cell carcinoma (non-SCC), and performance status (PS) 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 1.6. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 1.7. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 2.7. In addition to 2020 options, for patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 3.3 (note numbering change: 2020 3.3 will become 2022 3.6). In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), squamous cell carcinoma (SCC), and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 3.4. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

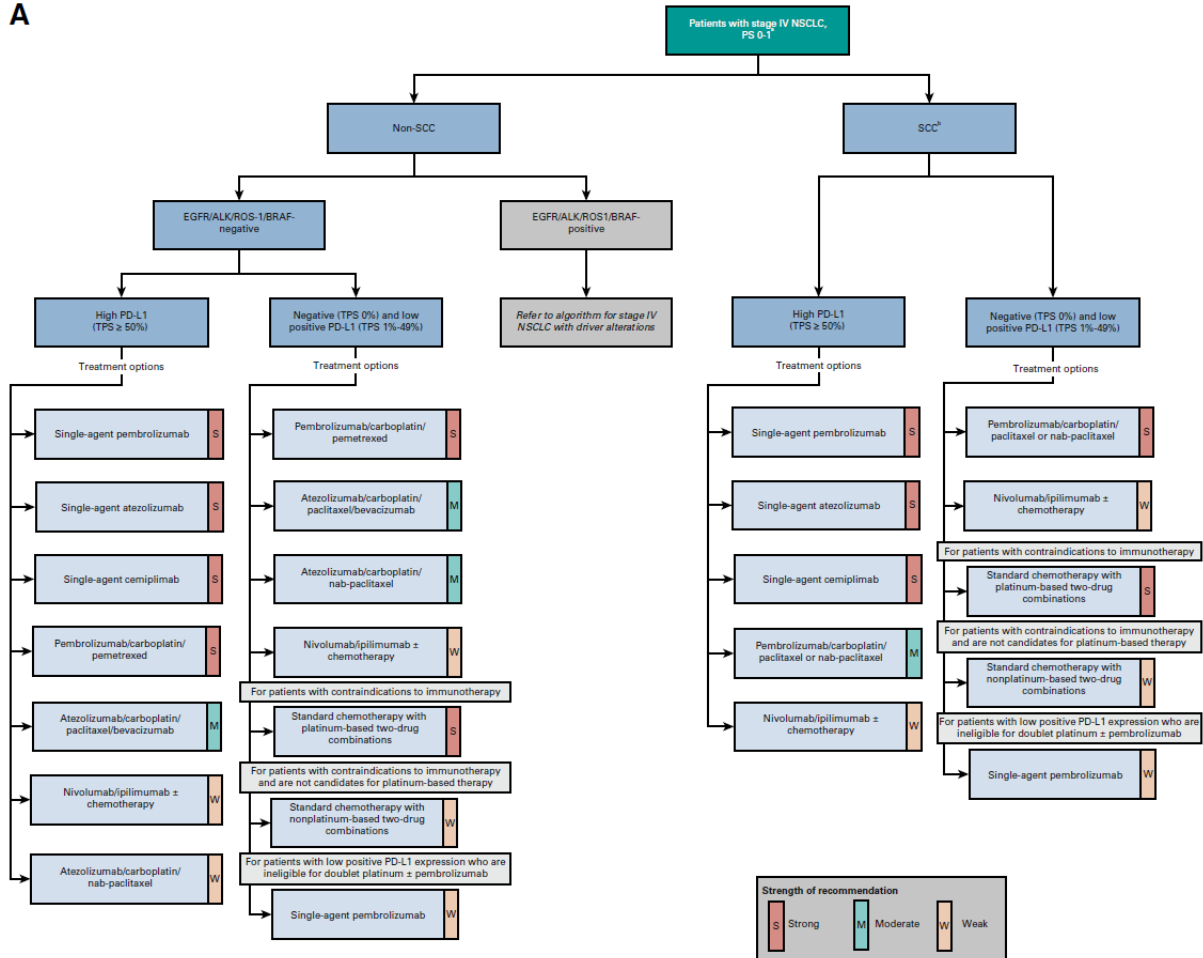
Recommendation 3.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 4.5. In addition to 2020 recommendations 4.1-4.4, for patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 5.1. For patients with non-SCC who received an immune checkpoint inhibitor and chemotherapy as first-line therapy, clinicians may offer paclitaxel plus bevacizumab in the second-line setting (Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 6.1. For the majority of patients with non-SCC, who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint inhibitor therapy (in either sequence), clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel or paclitaxel plus bevacizumab in the third-line setting (Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).

A



Passiglia F et al., 2020 [32].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

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:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [12].

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

Strength of recommendation The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
- Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Recommendations

Table 1
Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring "classic" (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with osimertinib should be considered as treatment of choice, compared to first-generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib).	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring "classic" (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with an <i>EGFR</i> inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>EGFR</i> mutations, who experienced radiological progression to first/second generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy).	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with alectinib should be considered as treatment of choice compared to crizotinib.	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib or ceritinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for

Table 2
Clinical Recommendations for the Treatment of non oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with <i>EGFR/ALK</i> wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS \geq 50 %, first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice	Strong for
Low	For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option.	Conditional for

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh ^"Lung Neoplasms"]
3	{OR #1-#2}
4	(((((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	nsclc*:ti,ab,kw
8	[2, #6-#7]
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	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 neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) 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 study[pt] OR validation study[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

#	Suchfrage
	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-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]))))))))
6	((#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	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 neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[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])

#	Suchfrage
10	((#9) AND ("2017/11/01"[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]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Abdelazeem B, Abbas KS, Labieb F, Arida AK, El-Shahat NA, Shehata J, et al.** The role of immunotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022;22(10):1127-1140.
2. **Abrams AW, March A, Porat D, Bhayana K, Rensel M.** Treatment Updates in Paediatric-onset Multiple Sclerosis. *US Neurology* 2022;18(1):42-48.
3. **Cao R, Ma JT, Zhang SL, Sun L, Liu Y, Zhang XY, et al.** Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(11):5033-5046.
4. **Chai Y, Wu X, Bai H, Duan J.** Combined immunotherapy with chemotherapy versus bevacizumab with chemotherapy in first-line treatment of driver-gene-negative non-squamous non-small cell lung cancer: an updated systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11(6).
5. **Chai Y, Wu X, Zou Y, Zhang X, Bai H, Dong M, et al.** Immunotherapy combined with chemotherapy versus chemotherapy alone as the first-line treatment of PD-L1-negative and driver-gene-negative advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2022;13(22):3124-3132.
6. **Chen J, Liu X, Zhang J, Huang Z, Zeng W, Hu J, et al.** Frontline anti-PD-1/PD-L1 versus bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol* 2022;18(13):1651-1664.
7. **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.
8. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
9. **Di Federico A, De Giglio A, Nuvola G, Deiana C, Conci N, Gelsomino F, et al.** PD-(L)1 inhibitors as single-agent or in combination with chemotherapy for advanced, PD-L1-high non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Future Oncol* 2021;17(32):4415-4424.
10. **Di Federico A, De Giglio A, Parisi C, Gelsomino F, Boni L, Ardizzoni A.** Programmed cell death protein-1 inhibitors versus programmed death-ligand 1 inhibitors in addition to chemotherapy for the first-line treatment of advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *JTO Clin Res Rep* 2021;2(9):100214.

11. **Ding K, Yi M, Liang H, Li Z, Zhang Y.** Efficacy comparison of immune treating strategies for NSCLC patients with negative PD-L1 expression. *Expert Rev Clin Immunol* 2022;18(7):759-771.
12. **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.
13. **Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al.** Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(4):Cd013257. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013257.pub3>.
14. **Freemantle N, Xu Y, Wilson FR, Guyot P, Chen CI, Keeping S, et al.** Network meta-analysis of immune-oncology monotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in patients with PD-L1 expression ≥ 50 . *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221105024.
15. **Fukuda N, Horita N, Namkoong H, Kaneko A, Somekawa K, Tagami Y, et al.** Best regimens for treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%: a network meta-analysis. *Thorac Cancer* 2022;13(1):84-94.
16. **García-González J, Ruiz-Bañobre J, Afonso-Afonso FJ, Amenedo-Gancedo M, Areses-Manrique MDC, Campos-Balea B, et al.** PD-(L)1 inhibitors in combination with chemotherapy as first-line treatment for non-small-cell lung cancer: a pairwise meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9(7).
17. **Guo WW, Zhang TW, Wang BL, Mao LQ, Li XB.** Clinical efficacy and safety analysis of PD-1/PD-L1 inhibitor vs. chemotherapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2022;2022:9500319.
18. **Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1608-1632.
19. **He M, Zheng T, Zhang X, Peng Y, Jiang X, Huang Y, et al.** First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq 50\%$: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother* 2022;71(6):1345-1355.
20. **Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, et al.** A Network meta-analysis of cancer immunotherapies versus chemotherapy for first-line treatment of patients with non-small cell lung cancer and high programmed death-ligand 1 expression. *Front Oncol* 2021;11:676732.

21. **Jiang M, Liu C, Ding D, Tian H, Yu C.** Comparative efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 for the treatment of non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of 13 randomized controlled studies. *Front Oncol* 2022;12:827050.
22. **Jiang P, Geng L, Mao Z, Wang Q, Wang W, Jiao M, et al.** First-line chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors or bevacizumab in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer without EGFR mutations or ALK fusions. *Immunotherapy* 2022:[Online ahead of print].
23. **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.
24. **Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K, Taleb C, Vergnenègre A, Chouaïd C.** First-line PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy vs chemotherapy alone for negative or < 1% PD-L1-expressing metastatic non-small-cell lung cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(2):441-448.
25. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
26. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
27. **Li L, Xu F, Chen Y, Ren X, Liu Y, Chen Y, et al.** Indirect comparison between immunotherapy alone and immunotherapy plus chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10(11):e034010.
28. **Liang J, Li M, Sui Q, Hu Z, Bian Y, Huang Y, et al.** Compare the efficacy and safety of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a Bayesian analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(4):1302-1323.
29. **Liu J, Li C, Seery S, Yu J, Meng X.** Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1746112.

30. **Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, et al.** PD-(L)1 inhibitors as monotherapy for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10(7).
31. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 09.2022. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 18.11.2022]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
32. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;146:102858.
33. **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.
34. **Petrelli F, Ferrara R, Signorelli D, Ghidini A, Proto C, Roudi R, et al.** Immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in first-line NSCLC: a meta-analysis. *Immunotherapy* 2021;13(7):621-631.
35. **Sheng L, Gao J, Xu Q, Zhang X, Huang M, Dai X, et al.** Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:1-18.
36. **Shi Y, Chen W, Li C, Zhang Y, Bo M, Qi S, et al.** Efficacy and safety of first-line treatments with immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer: a meta-analysis and indirect comparison. *Ann Palliat Med* 2021;10(3):2766-2775.
37. **Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, d'Apolito M, Pelaia C, Caracciolo D, et al.** Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2022;7(3):100465.
38. **Singh N, Temin S, Baker S, Jr., Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(28):3323-3343.
39. **Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EMK, Gois AFT, de Castria TB, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd009256. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub3>.
40. **Wagner G, Stollenwerk HK, Klerings I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-

small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1774314.

41. **Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, et al.** Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(7):2866-2884.
42. **Wang L, Yang Y, Yu J, Zhang S, Li X, Wu X, et al.** Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 in combination with chemotherapy or not as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Thorac Cancer* 2022;13(3):322-337.
43. **Wang Y, Han H, Zhang F, Lv T, Zhan P, Ye M, et al.** Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis. *Br J Cancer* 2022;127(5):948-956.
44. **Wankhede D, Hofman P, Grover S.** PD-1/PD-L1 inhibitors in treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer patients with < 1% PD-L1 expression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022.
45. **Xu Q, Zhang X, Huang M, Dai X, Gao J, Li S, et al.** Comparison of efficacy and safety of single and double immune checkpoint inhibitor-based first-line treatments for advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2021;12:731546.
46. **Yang Y, Luo H, Zheng XL, Ge H.** The optimal immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2021;23(6):1117-1127.
47. **Yi K, Zhu Q, Kuang YK, Jiang SC, Hu H.** The relative and absolute benefit of programmed death receptor-1 vs programmed death ligand 1 therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2020;87:106852.
48. **Zhai J, Lu J, Zhang Z, Wang Y, Li X, Zhang S, et al.** First-line PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Med* 2022;11(10):2043-2055.
49. **Zhang X, Xu Q, Yu X, Huang M, Li S, Sheng L, et al.** What is long-term survival and which first-line immunotherapy brings long-term survival for advanced wild-type non-small cell lung cancer: a network meta-analysis based on integrated analysis. *Front Immunol* 2022;13:764643.
50. **Zhou Y, He M, Li R, Peng Y, Li F, Li S, et al.** The safety and effectiveness of Bevacizumab in the treatment of nonsquamous non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2021;2021:5537899.

51. **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.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-330

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer, Dezernat 1 „Ärztliche Versorgung und Arzneimittel“, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 17.01.2023

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Stellungnahme betrifft Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie.

Das für die erfragte Indikation (keine EGFR- oder ALK-Mutation) definierte Kollektiv kann in folgende unterschiedlich zu behandelnde Gruppen aufgeteilt werden:

- Patienten ohne definierte Treibermutation: Behandlungsstandard ist eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI; Immuntherapie) als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Differenzierung erfolgt nach dem PD-L1-Status (siehe unten).
- Patienten mit definierter anderer Treibermutation, bei der für die Erstlinie keine zielgerichtete Therapie zugelassen ist (METex14-Skipping) oder bei der eine Erstlinienzulassung nur bei Fehlen zufriedenstellender Alternativen besteht (NTRK-Mutation). Der Behandlungsstandard dieser Gruppe entspricht ansonsten dem der Gruppe ohne definierte Treibermutation.
- Patienten mit definierter anderer Treibermutation, für die zur Erstlinientherapie neben einer Chemotherapie oder Immunchemotherapie eine zugelassene zielgerichtete Behandlungsoption besteht (RET-Translokation). Behandlungsstandard für diese Gruppe ist eine Chemotherapie, eine Immunchemotherapie oder eine zielgerichtete Therapie mit Pralsetinib oder Selpercatinib. Die zielgerichtete Therapie soll nach aktueller Leitlinienempfehlung spätestens nach Versagen einer Erstlinientherapie erfolgen.
- Patienten mit definierter anderer Treibermutation, für die zur Erstlinientherapie eine zugelassene zielgerichtete Behandlungsoption als Standard besteht (ROS1-Translokation). Bei ROS1-Translokation ist eine Crizotinib-Therapie aktueller Behandlungsstandard.

Die Einschätzung basiert auf der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie (1) und entspricht der Einschätzung der Versorgungspraxis.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Behandlungsauswahl wird bei dieser Indikation durch zusätzliche Parameter beeinflusst, insbesondere durch den Allgemeinzustand, Komorbidität und das Ausmaß der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen.

Für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit NSCLC ohne EGFR-, ALK-, oder ROS1-Mutation und ohne andere zielgerichtet in Erstlinie behandelbare Tumormutation ist bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ eine Monotherapie mit einem ICI etablierter Erstlinienstandard. Angewandt werden: Pembrolizumab, Atezolizumab oder Cemiplimab.

Bei einer PD-L1-Expression $< 50\%$ ist eine Immunchemotherapie als Kombination eines ICI mit einer (meist platinbasierten) Chemotherapie etablierter Standard.

Die Einschätzung basiert auf der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie (1) und entspricht der Einschätzung der Versorgungspraxis.

Literatur:

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> (letzter Zugriff: 16. Januar 2023). AWMF-Register-Nummer: 020/007OL, Langversion 2.1, Dezember 2022.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-330

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne genomische *EGFR*- oder *ALK*-Tumormutationen ist

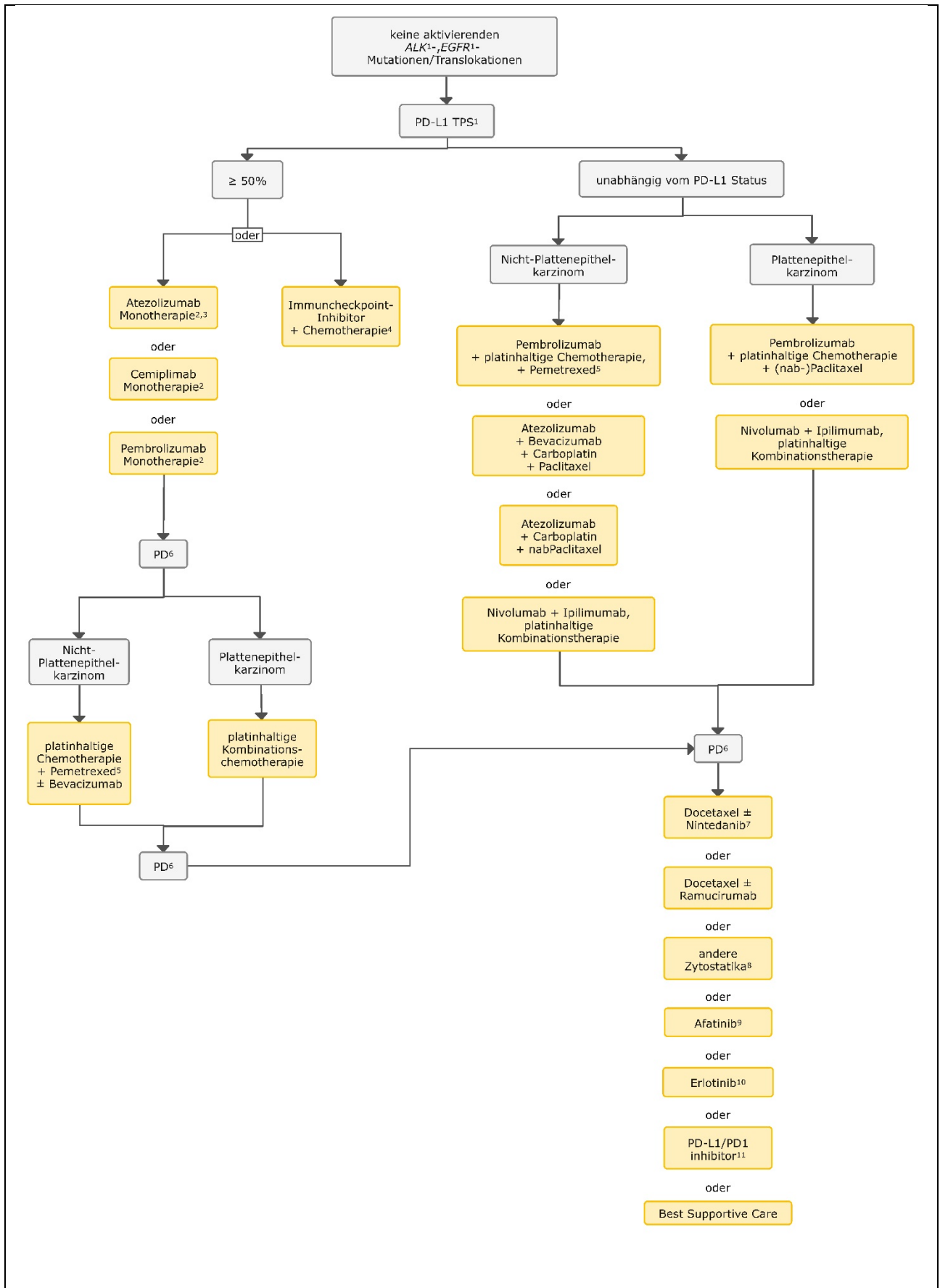
- Kombination eines PD-1- oder PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitors mit platinhaltiger Chemotherapie
- Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor
- platinhaltige Chemotherapie bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie
- zielgerichtete Therapie bei Nachweis definierter, genetischer Aberrationen, insbesondere bei Kontraindikationen gegen Immun-, Immunchemotherapie oder Chemotherapie.

Stand des Wissens

Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Ausnahme sind Pat. im neu definierten, sog.

oligometastatischen Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

In ONKOPEDIA wird der Algorithmus graphisch dargestellt [2]:



Legende: ¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Proportion Score (TPS); ² wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; ³alternativ IC_≥10%; ⁴aus einem Anti-PD1-/PD-L1-Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; ⁵TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed; ⁶PD – progrediente Erkrankung; ⁷Nintedanib nur bei Adenokarzinom; ⁸Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; ⁹Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; ¹⁰PD-1-/PD-L1-Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS \geq 1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Pat., die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Die Evidenz für diese Empfehlungen kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

Expression des Immunmarkers PD-L1 auf >50% der Tumorzellen

- Die Monotherapie mit dem Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab führte gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,62; 26,3 vs 13,4 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,50; Median 4,3 Monate) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen [3]. Die Daten werden bestätigt durch die Ergebnisse der KEYNOTE-042-Studie. Daten eines direkten Vergleichs von Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Pembrolizumab + Kombinationschemotherapie liegen bisher nicht vor.
- Die Monotherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab führte bei Pat. mit PD-L1 auf \geq 50% der Tumorzellen oder einer Rate PD-L1-positiver Tumor-infiltrierender Immunzellen (IC) von \geq 10% gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,59; 20,2 vs 13,1 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,63; Median 3,1 Monate) und in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (52,5 vs 30,1%) [4].
- Die Monotherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Cemiplimab führte bei Pat. mit einer PD-L1-Expression \geq 50% gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,57; Median nicht erreicht vs 14 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,63; Median plus 2,5 Monate) und in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (28 vs 39%) [5].
- Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Platin-haltiger Chemotherapie ist eine mögliche Alternative insbesondere bei Pat. mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hohe Tumorlast bzw. rasches Tumorwachstum. In einer Metaanalyse der FDA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Gesamtüberlebenszeit zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie, allerdings einen leichten numerischen Vorteil zugunsten der Immunchemotherapie sowie einen signifikanten Vorteil bei der progressionsfreien Überlebenszeit. Bei Pat. \geq 75 Jahre deutete sich ein Vorteil zugunsten der Immunmonotherapie an [6].

unabhängig von der PD-L1-Expression auf Tumorzellen oder Tumor-infiltrierenden Immunzellen

- Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (Platin/Pemetrexed) gegenüber Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,56; Median 11,3 Monate) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,48; Median 3,9 Monate) [7]. Der relative Gewinn durch Pembrolizumab steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression, ist aber auch in der Gruppe der PD-L1-negativen Pat. signifikant in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit (HR 0,52). In der Subgruppe der TTF1 negativen Pat. sollte der Einsatz anderer Zytostatika anstelle von Pemetrexed berücksichtigt werden [8].
- Bei Plattenepithelkarzinomen wurde durch die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (Platin/(nab)Paclitaxel) gegenüber Chemotherapie eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,63; Median 4,6 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,56; Median 1,6 Monate) erreicht [84]. Dabei zeigte sich für die Subgruppe der Pat. mit einer PD-L1-Expression <1% in der finalen Überlebensanalyse der KEYNOTE-407 Studie kein signifikanter

Vorteil [9].

- Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP) gegenüber BCP zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 5,5 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; Median 1,5 Monate) [11]. Unklar ist die Notwendigkeit von Bevacizumab in dieser Kombination. Diese Kombination ist die einzige zugelassene Kombinationstherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren für Pat. mit *EGFR*- und *ALK*-Alterationen, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Diese Kombination sollte in dieser Indikation allerdings nur eingesetzt werden, wenn die Möglichkeiten der zielgerichteten Therapie ausgeschöpft sind. Eine Gruppe von Pat., die von der Atezolizumab-BCP Therapie gegenüber BCP möglicherweise besonders profitieren können, sind Pat. mit Lebermetastasen.
- Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte auch die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin/nabPaclitaxel gegenüber Carboplatin/nabPaclitaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,79; Median 4,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Median 1,5 Monate) [12].
- Bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen unabhängig von der PD-L1-Expression führte die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit einer Chemotherapie für 2 Zyklen und Fortsetzung der Immunkombinationstherapie gegenüber einer konventionellen Chemotherapie mit 4 Zyklen zur signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,66; Median 15,6 vs 10,9 Monate) [13], zur Zulassung siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Die Nebenwirkungen der Immunkombinationstherapie sind höher als bei einer Immunmonotherapie oder der Kombination von Immun- mit Chemotherapie und betreffen vor allem hepatische, kutane und endokrine Toxizitäten. In der Studie profitierten insbesondere Pat. mit niedriger PD-L1-Expression und plattenepithelialer Histologie. Ein direkter Vergleich der doppelten Immuncheckpointinhibitor (I/O-I/O)-Chemotherapie gegenüber einer einfachen Immuncheckpointinhibitor (I/O)-Chemotherapie liegt nicht vor.

Chemotherapie

- Bei Entscheidung für eine ausschließliche Chemotherapie ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Kombinationen sind mit einer höheren Therapie-assoziierten Toxizität belastet. Die meisten Erfahrungen liegen mit Platin-haltigen Kombinationen vor. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, allerdings zeigen sich diese Unterschiede nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind die beiden Platinderivate äquieffektiv [14, 15]. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Nicht-Platin-haltige Kombinationen haben niedrigere Remissionsraten als Platin-haltige Kombinationen.
- Bei Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führte die Kombination von Bevacizumab mit Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Gemcitabin oder einer anderen Platin-haltigen Zweierkombination im Vergleich mit der alleinigen Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, allerdings auch zu einer Steigerung der Nebenwirkungsrate. Die Kombination Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab führte auch zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Bei stabiler Erkrankung (Stable Disease) sollte die Platin-haltige Erstlinientherapie nach 4 Zyklen beendet werden. Bei Ansprechen sollten Kombinationstherapien nach 4-6 Zyklen beendet werden.

Molekular stratifizierte Therapie (außer EGFR-Mutationen und ALK-Positivität):

- Hier werden Arzneimittel eingesetzt, deren Wirksamkeit und Sicherheit in der Erst- oder Zweitlinientherapie nachgewiesen ist. Sie sind insbesondere eine Option bei Kontraindikationen gegen eine Immun- und/oder Chemotherapie:
 - *BRAF V600E*-Mutation: Dabrafenib + Trametinib [16]
 - *HER2*-Amplifikationen und -Mutationen [17]
 - *KRAS G12C* Mutation: Sotorasib [18, 19]
 - *c-METex14* Mutation: Capmatinib oder Tepotinib [20, 21]
 - *NTRK*-Translokationen: Entrectinib oder Larotrectinib [22, 23]
 - *RET*-Translokationen: Pralsetinib oder Selpercatinib [24, 25]
 - *ROS1*-Translokationen: Crizotinib oder Entrectinib [26, 27, 28]

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Literatur / Referenzen

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. 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)
4. 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)
5. Sezer A, Kilickap S, Gümüş 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)
6. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC et al.: Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score \geq 50%: FDA pooled analysis. ASCO Annual Meeting 2022. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9000
7. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:2078-2092, 2018. [DOI: 10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
8. Frost N, Zhamurashvili T, von Laffert M et al.: Pemetrexed-Based Chemotherapy Is Inferior to

- Pemetrexed-Free Regimens in Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)-Negative, EGFR/ALK-Negative Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score Matched Pairs Analysis. *Clin Lung Cancer* 6:e607-e621, 2020. DOI: [10.1016/j.clcc.2020.05.014](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.05.014)
9. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al.: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Thorac Oncol* 15:1657-1669, 2020. DOI: [10.1016/j.jtho.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015)
 10. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288-2301, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
 11. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:924-937, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
 12. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:198-211, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
 13. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:198-211, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
 14. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl. Cancer Inst* 99:847-857, 2007. DOI: [10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196)
 15. De Castria TB, da Silva EM, Gois AF Riera R: Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 16;8:CD009256. DOI: [10.1002/14651858.CD009256.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub2).
 16. Planchard D, Besse B, Groen HJM et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:984-993, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
 17. Li BT, Smit EF, Goto Y et al.: DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 386:241-251, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2112431](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112431)
 18. Skoulidis F, Li BT, Price TJ et al.: Sotorasib for Lung Cancer with *KRAS* p.G12C Mutation. *N Engl J Med* Jun 4, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2103695](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695)
 19. Johnson ML, de Langen AJ, Waterhouse D et al.: Sotorasib versus Docetaxel for Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with *KRAS*G12C Mutation: CodeBreak200 Phase 3 Study. ESMO 2022, LBA 10. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/sotorasib-versus-docetaxel-for-previously-treated-non-small-cell-lung-cancer-with-kras-g12c-mutation-codebreak-200-phase-iii-study>
 20. Wolf J, Seto T, Han JY et al.: Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:944-957, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2002787](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787)
 21. Paik PK, Felip E, Veillon R et al.: Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 383:931-943, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2004407](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407)
 22. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. /NEJMoa1714448 DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)

23. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
24. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW et al.: Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 22:959-969, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00247-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00247-3)
25. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al.: Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 383: 813–824, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005653)
26. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 30:1121-1126, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz131](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131)
27. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al.: Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 14:1266-1276, 2019. DOI: [10.1016/j.jtho.2019.03.020](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.020)
28. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al.: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:261-270, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4)