Gemeinsamer Bundesausschuss

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):

Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression ≥ 50 %, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie)

Vom 18. Juni 2025

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3

2. Eckpunkte der Entscheidung 3

3. Bürokratiekostenermittlung 29

4. Verfahrensablauf 29

5. Beschluss 32

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger 46

B. Bewertungsverfahren 47

1. Bewertungsgrundlagen 47

2. Bewertungsentscheidung 47

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 47

2.2 Nutzenbewertung 47

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 48

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 49

2. Ablauf der mündlichen Anhörung 53

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 54

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 54

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 56
5.1 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH 56
5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 65
5.3 Stellungnahme der Regeneron GmbH 69
5.4 Stellungnahme des vfa 74
5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH 78
5.6 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP 83
D. Anlagen 97
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 97
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 109

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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 Tislelizumab (Tevimbra) wurde am 1. September 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15 Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Tislelizumab in dem Anwendungsgebiet „Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die:

• ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder

• ein metastasiertes NSCLC haben“

nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Tislelizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 4. Juli 2024 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten zugelassenen Anwendungsgebietes der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete~~s~~, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 25. November 2024 hat Tislelizumab die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression TAP ≥ 5, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score ≥ 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vortherapie“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie“, „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel“ und „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression ≥ 50 %, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie“ erfolgte am 8. Juli 2024. Die genannten Zulassungserweiterungen werden 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Dezember 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu Tislelizumab mit dem Anwendungsgebiet „nicht-plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinientherapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2025 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 Tislelizumab 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 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 Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Tislelizumab nicht abgestellt.

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

[1] Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra) gemäß Fachinformation

Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die:

• ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder

• ein metastasiertes NSCLC haben

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.06.2025):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

<u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; Erstlinientherapie</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-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 Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

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

oder

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

oder

- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen neben dem zu bewertenden Arzneimittel die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin sowie die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Tremelimumab zur Verfügung.

Für eine weitere molekular stratifizierte Therapie zugelassene Wirkstoffe (gegen ALK, EGFR, HER2, KRAS, METex-14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet) wurden nicht berücksichtigt.

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 (Beschlüsse vom 20. Januar 2022 und 19. Oktober 2023)
- Tremelimumab (Beschluss vom 05. Oktober 2023)
- Durvalumab (Beschluss vom 05. Oktober 2023)
- Atezolizumab (Beschlüsse vom 2. April 2020, 19. November 2021 und 11. März 2025)
- Ipilimumab (Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Nivolumab (Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Pembrolizumab (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 Bronchial-karzinom (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 Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA).

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.

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen empfehlen Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab. Daneben werden Immunchemotherapien empfohlen, wobei hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 0-1) und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG PS 2) unterschieden wird. Da die Evidenz für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 limitiert ist, fußen die Therapieempfehlungen für Immunchemotherapien auf Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1. Innerhalb dieses definierten Rahmens kommen für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC 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 zum Einsatz. Als Histologie-unabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis auf der vorliegenden Evidenzlage als sachgerecht an Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapien sowie in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen, wobei die Immunchemotherapien auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 eingegrenzt werden. 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. Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die alternativen Therapieoptionen „Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie“ und „Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie“ ergänzt. Laut aktueller Evidenz sollen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC für Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unabhängig vom histologischen Status sowie unabhängig vom PD-L1-Status Immunchemotherapien angeboten werden.

Für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC werden diesbezüglich einhellig auch Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie benannt.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu ändern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie bleibt von dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tislelizumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie RATIONALE 304 zu Tislelizumab vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) gegenüber Pemetrexed in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin).

Die Studie RATAIONALE 304 wurde zwischen Juli 2018 und April 2023 in 47 Studienzentren in China mit insgesamt 333 Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen ohne vorherige Behandlung durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 nach Krankheitsstadium (IIIB vs. IV) und PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (< 1 % vs. 1 % bis 49 % vs. ≥ 50 %) auf Interventions- und Kontrollarm stratifiziert.

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum dritten Datenschnitt vom 26.04.2023 vor.

Bewertung:

Die Daten der Studie RATIONALE 304 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Pemetrexed mit platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin). Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) vor. Ein Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC, welches nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommt, oder des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen, ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Immuncheckpoint-Inhibitoren ggf. in Kombination mit Chemotherapie bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der offenen Phase-III-Studie RATIONALE 304 vor, in der Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) gegenüber Pemetrexed in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) verglichen wurde. Die Therapie im Vergleichsarm der Studie entspricht folglich nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten vor. Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC, welches nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommt, oder des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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 Inzidenz für 2024 (59 851 Patientinnen und Patienten)[2] als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten. Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen hier nicht möglich.

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 %[3] (44 050 bis 50 035 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV[4]. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIB befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV[5]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %[6]. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %[3] der Fälle durchgeführt (24 818 bis 35 228 Patientinnen und Patienten).
4. Abzug der Anteile der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation (10,3 % bis 14,1 %, 2 556 bis 4 967 Patientinnen und Patienten)[7], ALK-Mutationen (2 % bis 3,9 %, 496 bis 1 373 Patientinnen und Patienten)[8] (21 766 bis 28 888 Patientinnen und Patienten)
5. Bei 63,1 % (13 734 bis 18 228 Patientinnen und Patienten) liegt eine nicht-plattenepitheliale Histologie vor[9].
6. Bei 28,9% der Patientinnen und Patienten beträgt PD-L1-Expression ≥ 50 % (3 969 bis 5 268 Patientinnen und Patienten)[10].
7. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie für Tumoren mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie 3 464 bis 4 598 Patientinnen und Patienten

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Juni 2025):

[2] Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2024
[3] Nutzenbewertungsverfahren D-655 Selpercatinib
[4] Nutzenbewertungsverfahren D-923 Tremelimumab
[5] 5 Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzelliges BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf
[6] Nutzenbewertungsverfahren D-935 Cemiplimab
[7] Nutzenbewertungsversfahren D-701 Osimertinib
[8] Nutzenbewertungsversfahren D-792 Lorlatinib
[9] Nutzenbewertungsversfahren D-231 Nivolumab
[10] Nutzenbewertungsverfahren D-705 Cemiplimab

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Tislelizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2025).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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.

Für Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie werden die in der Zulassungsstudie BGB-A317-304 eingesetzten Dosierungsschemata herangezogen.

Die Berechnung der Dosierung von Carboplatin als Bestandteil der Kombinationstherapie des zu bewertenden Arzneimittels (Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung, wobei Durchschnittswerte für Größe (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm)[16], Gewicht (Frauen: 69,2 kg, Männer: 85,8 kg)[16], Alter (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)[11] und mittlere Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl)[12] für Frauen und Männer in Deutschland im Jahr 2021 herangezogen werden.

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg) und Männer (AUC 5 = 764,5 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 700,8 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

Für Carboplatin als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der

[11] Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html

[12] DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin [letzter Zugriff am: 05.05.2025]

Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² KOF (Körperoberfläche) bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

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.

Bei Gabe von subkutan appliziertem Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab 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 verabreicht.

Bei Gabe von subkutan appliziertem Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel alle drei Wochen gegeben, woraufhin die Erhaltungsphase mit der Atezolizumab-Monotherapie alle drei Wochen folgt.

Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed 75 mg/m² KOF und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m² KOF.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis 360 mg alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg KG (Körpergewicht) 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 KG Ipilimumab intravenös alle 6 Wochen fortgesetzt wird. Gemäß Fachinformation werden als Komponenten der platinbasierten Chemotherapie bei nicht-plattenepithelialen Tumorhistologie Carboplatin, Cisplatin und Pemetrexed berücksichtigt.

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.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[13]				
Tislelizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

[13] Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
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
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-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
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
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)				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	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
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	3	12,0 - 18,0
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)				
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
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie[14] (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin				
Cisplatin				
Paclitaxel				
Pemetrexed				

[14] Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)[15]				
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
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4,0
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Tremelimumab	1 x in Woche 16	1	1	1,0
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)[16].

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.

[15] Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren bei nicht-plattenepithelialem NSCLC Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin und unabhängig von der Tumorhistologie nab-Paclitaxel + Carboplatin. Gemcitabin wird hier als Kombinationspartner nicht berücksichtigt, da es sich vorliegend um nicht-plattenepitheliale Histologie handelt und die hier vorliegenden Kombinationen mit Gemcitabin explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind.

[16] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; 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					
Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[13]					
Tislelizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin	AUC 5 = 700,8 mg	700,8 mg	1 x 150 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 17,4 x 600 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 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
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	2,0	4 x 450 mg + 4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	2,0	2 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwen-dung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungs-tage/ Patien-tin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnittsverbrauch nach Wirkstärke
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1 875 mg – 6,0 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	2 x 400 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 400 mg – 12,0 x 400 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m^2 = 334,3 mg	334,3 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 = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 450 mg + 8,0 x 50 mg – 12,0 x 450 mg + 12,0 x 50 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	2 x 400 mg	11,4 – 13,4	22,8 x 400 mg – 26,8 x 400 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1 875 mg – 6,0 x 1 875 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwen-dung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungs-tage/ Patien-tin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 450 mg + 8,0 x 50 mg – 12,0 x 450 mg + 12,0 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12,0 – 18,0	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)					
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 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 34,8 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie14[13]					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 34,8 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
	80 mg/m^2 = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m^2 = 334,3 mg	334,3 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 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie15					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	4,0	12,0 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwen-dung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungs-tage/ Patien-tin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4,0	12,0 x 25 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4,0	8,0 x 450 mg + 8,0 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 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 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12,0	24,0 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4,0	4,0 x 1 000 mg
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	10,0	30,0 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1,0	3,0 x 25 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	10,0	10,0 x 1 000 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 § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab 100 mg	1 IFK	2 288,43 €	1,77 €	127,40 €	2 159,26 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,04 €	1,77 €	3,40 €	77,87 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1 875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	671,80 €	1,77 €	36,57 €	633,46 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,70 €	1,77 €	1,11 €	31,82 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,27 €	1,77 €	10,30 €	216,20 €
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	4 321,44 €	1,77 €	243,51 €	4 076,16 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	1,77 €	0,30 €	15,46 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	1,77 €	195,98 €	3 291,48 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	1,77 €	19,84 €	407,75 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	1,77 €	13,20 €	274,50 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,54 €	1,77 €	19,80 €	406,97 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Tremelimumab 25 mg	1 IFK	1 779,95 €	1,77 €	98,36 €	1 679,82 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025

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	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schriebener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Pemetrexed							
17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)							
Dexamethason 2 x 4 mg[17]	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure[18] 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	365	53,29 € – 106,58 €
Vitamin B1217 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
Cisplatin							
17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)							

[17] Festbetrag

[18] 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	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schriebener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
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.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € – 174,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Pemetrexed							
2 Zyklen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)							
Dexamethason 2 x 4 mg17	20 x 4 mg TAB	24,61 €	1,77 €	1,05 €	21,79 €	6	21,79 €
Folsäure18 350 – 1 000 µg/Tag	20 x 400 µg TAB	5,34 €	0,88 €	0,48 €	3,98 €	49	11,94 € – 14,60 €
	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €		
Vitamin B1217 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1 000 µg ILO	4,95 €	0,25 €	0,22 €	4,48 €	1	4,48 €
17,4 Zyklen (Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie)							
Dexamethason17 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure18 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	365	53,29 € – 106,58 €
Vitamin B1217 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
17,4 Zyklen (Cemiplimab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie)							
Dexamethason17 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure18 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	365	53,29 € – 106,58 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schriebener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Vitamin B1217 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie; Induktionsphase)							
Dexamethason17 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	12	17,37 €
Folsäure18 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	84	12,26 € – 24,53 €
Vitamin B1217 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	2	1,48 €
10 Zyklen zu jeweils 28 Tagen (Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Tremelimumab inklusive histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)							
Dexamethason17 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	30	43,42 €
Folsäure18 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	281	41,03 € – 82,05 €
Vitamin B1217 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	3	2,22 €
Paclitaxel							
4 - 6 Zyklen Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)							
Dexamethason17 2 x 20 mg p.o.	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	4 – 6	30,65 € – 52,32 €
	20 x 20 mg TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €		
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	4 – 6	34,90 € – 52,35 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,31 €	1,77 €	1,39 €	19,15 €	4 – 6	19,15 € – 38,30 €
17,4 Zyklen Cemiplimab + Carboplatin + Paclitaxel							
Dexamethason[17] 2 x 20 mg p.o.	50 x 20 mg TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	17,4	81,51 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	17,4	121,45 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schriebener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,31 €	1,77 €	1,39 €	19,15 €	17,4	66,64 €
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.							
Hydrierung und forcierte Diurese 2 Zyklen (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	2	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	2	20,05 €
Hydrierung und forcierte Diurese 4 Zyklen (Durvalumab in Kombination Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	4	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 € – 40,10 €
	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €		
Hydrierung und forcierte Diurese 17,4 Zyklen (Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowie Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € – 174,44 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung; AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 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 folgen den 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.

2.5 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 Satz 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.

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 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 Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V 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:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-

plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
Referenzen:
Fachinformation zu Tislelizumab (Tevimbra); BeiGene Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2024

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.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 20. Dezember 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tislelizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Dezember 2024 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 Tislelizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Mai 2025 statt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Mai 2025 3. Juni 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression ≥ 50 %, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie)

Vom 18. Juni 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 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 18. Juni 2025 (BAnz AT 29.07.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tislelizumab gemäß dem Beschluss vom 18. Juni 2025 zu dem Anwendungsgebiet: „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vortherapie“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Tislelizumab

Beschluss vom: 18. Juni 2025
In Kraft getreten am: 18. Juni 2025
BAnz AT 13.08.2025 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Juli 2024):

Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die:

• ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder

• ein metastasiertes NSCLC haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Juni 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; 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 Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

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

oder

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

oder

- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; Erstlinientherapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-127), sofern nicht anders indiziert.

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; Erstlinientherapie

circa 3 460 – 4 600 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 Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Tislelizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Tislelizumab	75 142,25 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Carboplatin	6 319,68 €
Cisplatin	2 017,18 €
Tislelizumab + Pemetrexed + Carboplatin	
Gesamt (Tislelizumab + Pemetrexed + Carboplatin)	100 083,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*133,88 € – 187,17 €*
Tislelizumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Gesamt (Tislelizumab + Pemetrexed + Cisplatin)	95 780,91 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*405,58 € – 528,65 €*
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren	
Atezolizumab	67 771,78 €
Cemiplimab	70 925,18 €
Pembrolizumab	81 438,79 €
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Nivolumab	75 862,26 €
Ipilimumab	57 271,75 €
Carboplatin	992,08 €
Cisplatin	231,86 €
Pemetrexed	2 140,40 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed)	136 266,49 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*38,21 € – 40,87 €*
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed)	135 506,27 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*154,26 € – 156,92 €*
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	5 067,68 € – 7 601,52 € oder 7 601,52 € – 11 402,28 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Paclitaxel	3 823,88 € – 5 735,82 €
Carboplatin	1 984,16 € – 2 976,24 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*84,70 € – 142,97 €*
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg)	14 442,89 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 16 976,73 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie) oder 21 664,33 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 25 465,09 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Bevacizumab-Dosierungsschemata)	<u>Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab:</u> 95 624,23 € – 98 528,25 € (4 - 6 Induktionszyklen) oder <u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 106 646,43 € – 109 550,45 € (4 - 6 Induktionszyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*84,70 € – 142,97 €*
Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Induktionstherapie	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Carboplatin	1 984,16 € – 2 976,24 €
nab-Paclitaxel	9 786,00 € – 14 679,00 €
Gesamt Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (Induktionstherapie)	27 349,88 € – 41 024,82 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl)	79 541,94 € – 85 427,02 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Pembrolizumab	81 438,79 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Carboplatin	8 631,10 €
Cisplatin	2 017,18 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin)	108 691,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*133,88 € – 187,17 €*
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin)	102 077,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*405,58 € – 528,65 €*
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Cemiplimab	70 925,18 €
+ Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	8 631,10 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Gesamt (Cemiplimab + Carboplatin + Pemetrexed)	98 177,76 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*133,88 € – 187,17 €*
+ Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	2 017,18 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Gesamt (Cemiplimab + Cisplatin + Pemetrexed)	91 563,84 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*405,58 € – 528,65 €*
+ Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	8 631,10 €
Paclitaxel	16 633,88 €
Gesamt (Cemiplimab + Carboplatin + Paclitaxel)	96 190,16 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*269,60 €*
+ Cisplatin + Paclitaxel	
Cisplatin	2 286,18 €
Paclitaxel	16 633,88 €
Gesamt (Cemiplimab + Cisplatin + Paclitaxel)	89 845,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*541,30 € – 611,08 €*
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Durvalumab	23 837,76 €
Tremelimumab	20 157,84 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab; Induktionsphase)	43 995,60 €
+ Carboplatin + Pemetrexed (Induktionsphase)	
Carboplatin	1 984,16 €
Pemetrexed	4 280,80 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed)	50 260,56 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*31,11 € - 43,38 €*
+ Cisplatin + Pemetrexed (Induktionsphase)	
Cisplatin	463,72 €
Pemetrexed	4 280,80 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed)	48 740,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*162,09 € – 179,48 €*
+ Carboplatin + nab-Paclitaxel (Induktionsphase)	
Carboplatin	1 984,16 €
nab-Paclitaxel	9 786,00 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin +nab-Paclitaxel)	55 765,76 €
Antikörper-Erhaltungstherapie inklusive histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed	
Durvalumab	59 594,40 €
Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
Pemetrexed	10 702,00 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab + Pemetrexed; Erhaltungsphase)	75 335,86 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	*86,67 € - 127,69 €*

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025)

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					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie					
Tislelizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapien					
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 oder 17,4	870 € oder 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	100 €	1	8,7	870 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	mit monoklonalen Antikörpern				
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
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 Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
Erhaltungstherapie					
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)					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Induktionstherapie					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € - 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0 – 18,0	1 200 € - 1 800€
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	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
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
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 Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0	1 200 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Antikörper-Erhaltungstherapie inklusive histologiebasierter 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 Lösung	100 €	1	10,0	1 000 €

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:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; Erstlinientherapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Juni 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.08.2025 B1

https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?1&year=2025&edition=BAnz+AT+13.08.2025

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Dezember 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Tislelizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression ≥ 50 %, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tislelizumab
- **Handelsname:** Tevimbra
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BeiGene Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1126)

Modul 1
(PDF 442,06 kB)

Modul 2
(PDF 599,02 kB)

Modul 3
(PDF 2,00 MB)

Modul 4
(PDF 4,65 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 5,32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tislelizumab (Tevimbra)

Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die:

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder
- ein metastasiertes NSCLC haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-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 Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

Stand der Information: März 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 618,95 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 279,89 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2025
- Mündliche Anhörung: 05.05.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 28.04.2025 **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 37,34 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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2025** 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 - Tislelizumab - 2025-01-01-D-1126*). 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 05.05.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.04.2025 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: Mitte Juni 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Mai 2025 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Tislelizumab

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BeiGene Germany GmbH	22.04.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	15.04.2025
Regeneron GmbH	16.04.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2025
Amgen GmbH	22.04.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*	23.04.2025

*verfristet

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BeiGene Germany GmbH						
Hr. Stolskij	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Reinart	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Bauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Pägelow	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Bösl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Miede	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Mark	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Mall	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Möhrmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Denecke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Hr. Bartsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO, AIO						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Kellershohn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. von Sydow	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Regeneron						
Fr. Heitzig	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Hellinger	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	22. April 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab/Tevimbra® IQWiG-Bericht – Nr. 1967 Projekt: A24-127 Version: 1.0 Stand: 27.03.2025 Veröffentlichung: 01.04.2025
Stellungnahme von	BeiGene Germany GmbH

In der vorliegenden Stellungnahme wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Vorwort zur Stellungnahme</u> Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die BeiGene Germany GmbH nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Tislelizumab für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1967), die am 01.04.2025 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde. Parallel wurden die folgenden Anwendungsgebiete bewertet: • Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1966) • Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie (IQWiG-Bericht – Nr. 1968)	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

• Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Area Positivity, (TAP)-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1969) • Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie (IQWiG-Bericht – Nr. 1970) • Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction, GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1961). <u>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab</u> Die Zulassung für Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung wurde am 08.07.2024 durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) erteilt (1). Die BeiGene Germany GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß dem 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel Tislelizumab auf Grundlage einer für BeiGene Ireland Limited erteilten Zulassung.	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundlage der Zulassung von Tislelizumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC in Erstlinienbehandlung bildeten die Daten der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Open-Label Phase-III-Studie RATIONALE 304. In der Studie RATIONALE 304 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) im Vergleich zu Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC in der Erstlinienbehandlung nachgewiesen. Tislelizumab unterstreicht seinen hohen Stellenwert zusätzlich durch die Aufnahme in die aktuelle Onkopedia-Leitlinie, was seine Relevanz für die Behandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC zeigt (2). Für Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist im Allgemeinen keine kurative Therapie angezeigt. Die Behandlung erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern.	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Nutzenbewertung</u> Gemäß finaler Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22. Februar 2023 wurden für das Anwendungsgebiet Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) bestimmt und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1126) bestätigt (3, 4): • Pembrolizumab als Monotherapie *oder* • Atezolizumab als Monotherapie *oder* • Cemiplimab als Monotherapie *oder* • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 0 – 1) *oder*	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) *oder* • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) *oder* • Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG-PS 0 – 1) Im Rahmen der systematischen Recherchen gemäß den Vorgaben des G-BA konnte keine relevante Studie identifiziert werden, die eine Ableitung des Zusatznutzens gemäß den vom G-BA festgelegten zVT-Optionen für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC in Erstlinienbehandlung erlaubt. Der medizinische Nutzen von Tislelizumab wurde auf Basis der zulassungsbegründenden Studie RATIONALE 304 dargestellt, da diese die zentrale Evidenzgrundlage für das vorliegende Anwendungsgebiet darstellt. Die Studie RATIONALE 304 zeigte, dass die Gabe von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) deutliche Vorteile gegenüber einer alleinigen Behandlung mit einer Chemotherapie aufweist. Tislelizumab war mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
progressionsfreien Überlebens, einer höheren objektiven Ansprechrate, einer Reduktion der Symptomplast sowie einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden - bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil. Angesichts der fehlenden direkten Vergleichsdaten zur vom G-BA festgelegten zVT kann im Rahmen dieser Nutzenbewertung kein Zusatznutzen für Tislelizumab geltend gemacht werden, weshalb die BeiGene Germany GmbH keinen solchen Zusatznutzen beansprucht (5, 6).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten aus der Nutzenbewertung erfolgt nicht.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 8.7.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for “Tevimbra - tislelizumab”, a medicinal product for human use. 2024.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-328. Tislelizumab zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression ≥ 50 %, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) - Zweckmäßige Vergleichstherapie. 2025. [Available from: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1117/#zweckmaessige-vergleichstherapie, Accessed: 17.04.2025].
5. BeiGene Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 4 B) - Tislelizumab (Tevimbra®) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung. 2024.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1967. Tislelizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 27.03.2025). 2025.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	15.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab (Tevimbra®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der GKV-Zielpopulation entsprechen die vom pU veranschlagten Anteilswerte für diejenigen Patient:innen, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten (Schritt 8), bereits bisherigen G-BA Beschlüssen in vergleichbaren Verfahren des NSCLC. Ungeachtet der vom IQWiG angebrachten Kritik, sollten aus Sicht von MSD diese prozentualen Anteilswerte weiterhin konsistent zu den bisherigen Beschlüssen des G-BA angesetzt werden, um hier Vergleichbarkeit zwischen den Verfahren zu gewährleisten.	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 Inzidenz für 2024 (59 851 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten. Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen hier nicht möglich. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt: 8. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 050 bis 50 035 Patientinnen und Patienten). 9. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIB befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten. 10. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (24 818 bis 35 228 Patientinnen und Patienten). 11. Abzug der Anteile der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation (10,3 % bis 14,1 %, 2 556 bis 4 967 Patientinnen und Patienten), ALK-Mutationen (2 % bis 3,9 %, 496 bis 1 373

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten) (21 766 bis 28 888 Patientinnen und Patienten) 12. Bei 63,1 % (13 734 bis 18 228 Patientinnen und Patienten) liegt eine nicht-plattenepitheliale Histologie vor. 13. Bei 28,9% der Patientinnen und Patienten beträgt PD-L1-Expression ≥ 50 % (3 969 bis 5 268 Patientinnen und Patienten). 14. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie für Tumoren mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie 3 464 bis 4 598 Patientinnen und Patienten Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	16. April 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab / Tevimbra® Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), Erstlinie **nicht-plattenepitheliale** Histologie Vorgangsnummer: 2025-01-01-D-1126
Stellungnahme von	*Regeneron GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerin: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. April 2025 wurde im Rahmen des Verfahrens zur Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO für den Wirkstoff Tislelizumab (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC], Erstlinie, nicht-plattenepitheliale Histologie) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1126, Projekt: A24-127). Die Regeneron GmbH (im Folgenden: Regeneron) entwickelt und vertreibt mit Libtayo® (Wirkstoff: Cemiplimab) ebenfalls ein Arzneimittel in der Indikation NSCLC und weiteren Indikationen und möchte daher zum genannten Verfahren Stellung nehmen.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt II 1.3.2, Seite II. 13 ff.	<u>Bewertung des IQWiG:</u> Das Vorgehen des pU zu der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stuft das IQWiG als rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheit behaftet, ein. Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest, dass die für Schritt 8 (Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten) Daten aus Jahren herangezogen werden, in denen neue Behandlungsoptionen, welche auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar wären, noch nicht zugelassen waren. <u>Stellungnahme:</u> Regeneron begrüßt den Ansatz des IQWiG, den zum Betrachtungszeitraum vorherrschenden Behandlungsstandard zu berücksichtigen. Daher ist es aus Sicht von Regeneron grundsätzlich sinnvoll, relevante Quellen unter Berücksichtigung der Therapielandschaft zur Einordnung und Bewertung heranzuziehen.	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 Inzidenz für 2024 (59 851 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten. Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen hier nicht möglich. 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 % (44 050 bis 50 035 Patientinnen und Patienten). 2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIB befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten. 3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (24 818 bis 35 228 Patientinnen und Patienten). 4. Abzug der Anteile der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation (10,3 % bis 14,1 %, 2 556 bis 4 967 Patientinnen und Patienten), ALK-Mutationen (2 % bis 3,9 %, 496 bis 1 373 Patientinnen und Patienten) (21 766 bis 28 888 Patientinnen und Patienten) 5. Bei 63,1 % (13 734 bis 18 228 Patientinnen und Patienten) liegt eine nicht-plattenepitheliale Histologie vor. 6. Bei 28,9% der Patientinnen und Patienten beträgt PD-L1-Expression ≥ 50 % (3 969 bis 5 268 Patientinnen und Patienten). 7. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie für Tumoren mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie 3 464 bis 4 598 Patientinnen und Patienten Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Literaturverzeichnis Nicht zutreffend.

5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	22.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab (Tevimbra)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2025 eine Nutzenbewertung zu Tislelizumab (Tevimbra) von BeiGene Germany GmbH veröffentlicht. Tislelizumab ist unter anderem zugelassen für die Erstlinienbehandlung des nicht plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA 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 Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlägen.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	22.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab / Tevimbra®
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 *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.11, Zeile 10 – 13	**Anmerkung:** *„im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt."* **Vorgeschlagene Änderung:** Es sollte eine Prüfung der inhaltlichen Vergleichbarkeit oder Angemessenheit der RATIONALE 304-Studie als bestverfügbare Evidenz dokumentiert werden. <u>Begründung</u>**:** Die RATIONALE 304 ist eine globale, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie mit einem klar definierten Vergleichsarm, relevantem Patientenkollektiv (PD-L1 ≥ 50 %) und patientenrelevanten Endpunkten. In der Bewertung zu Tislelizumab wird die RATIONALE 304-Studie vollständig ausgeschlossen, ohne dass eine dokumentierte Prüfung	Die Daten der Studie RATIONALE 304 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Pemetrexed mit platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin). Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) vor. Ein Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC, welches nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommt, oder des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen, ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der inhaltlichen Vergleichbarkeit oder Angemessenheit erfolgte, da sie nicht die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) abbildet. Gemäß aktuell gültigem IQWiG Methodenpapier ist die Prüfung nicht automatisch ausgeschlossen, wenn die Vergleichstherapie nicht mit der ZVT des G-BA übereinstimmt (1). Dieses Vorgehen limitiert die Nutzung der bestverfügbaren Evidenz für die Nutzenbewertung. Eine Prüfung, ob trotz Abweichung eine klinisch relevante, patientenorientierte Vergleichbarkeit vorliegt, wurde nicht dokumentiert. Damit bleibt unklar, ob die formale Abweichung medizinisch-methodisch tatsächlich eine Verwerfung der Evidenz rechtfertigt, zumal es sich um eine zulassungsrelevante, intern valide randomisierte Phase III-Studie handelt. Zudem bietet die RATIONALE 304-Studie laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers robuste Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS), sowie der Ansprechrate und Lebensqualität. Aufgrunddessen sollte die bestverfügbare Evidenz in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0. URL: https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/ [Abgerufen am: 07.04.2025]

5.6 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP

Datum	22. April 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab, nicht plattenepithelial, PD-L1 ≥50%
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab ist ein weiteres Verfahren zur initialen Kombinationstherapie beim fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Tislelizumab ist zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einer PD-L1-Expression ≥50% und ohne Nachweis von *EGFR*- oder *ALK*-Aberrationen, wenn sie nicht für eine chirurgische Resektion oder Radiochemotherapie qualifizieren. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

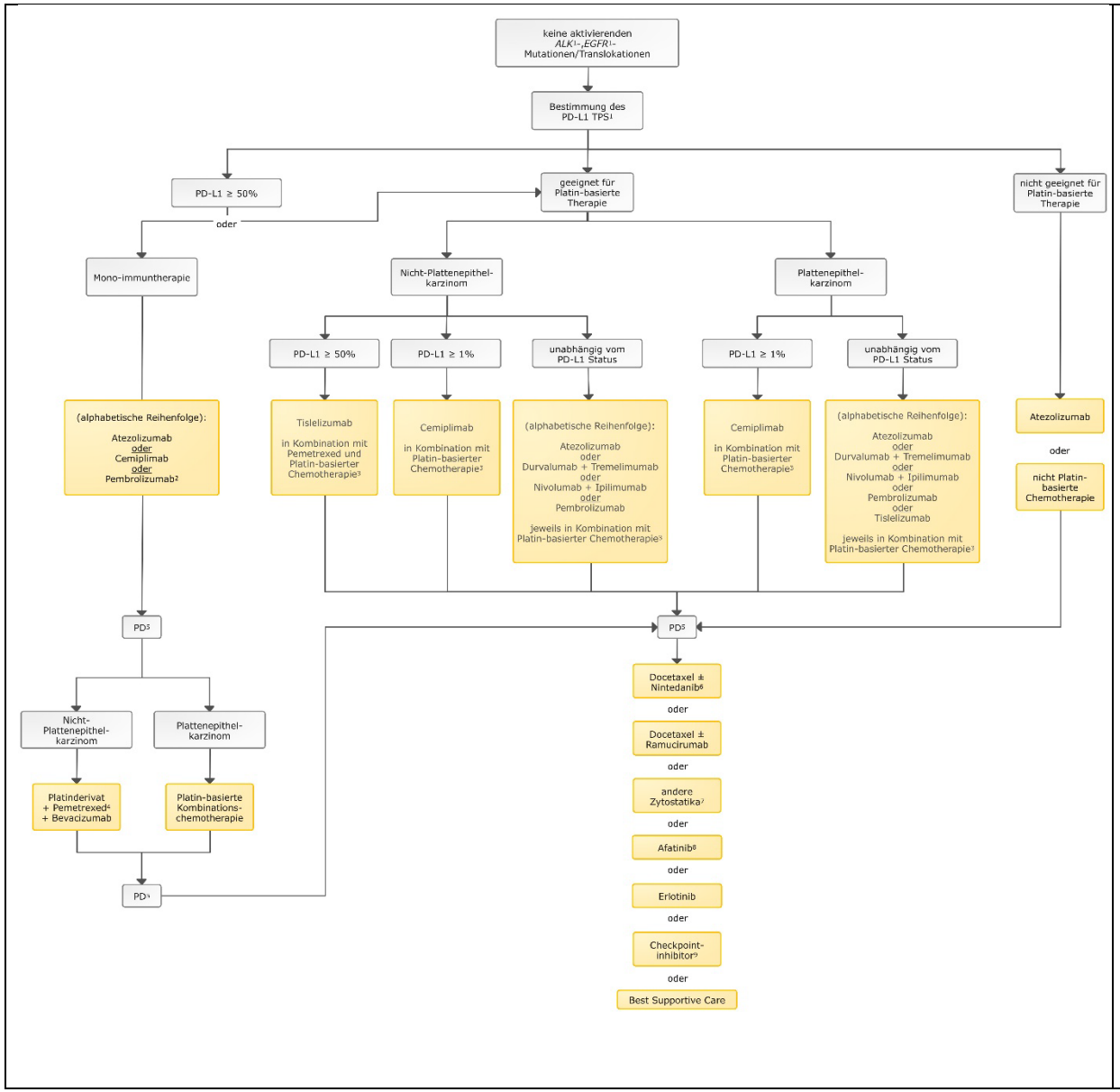
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**
-	• Pembrolizumab Monotherapie oder • Atezolizumab Monotherapie oder • Cemiplimab Monotherapie oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie oder • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin oder • Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind: • Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Tislelizumab ist die in China durchgeführte, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie RATIONALE 304 zum Vergleich von Tislelizumab + Platin / Pemetrexed vs Platin / Pemetrexed. Gegenstand des Dossiers sind zulassungskonform behandelte Pat. mit PD-L1-Expression ≥50%. • Tislelizumab führte in dieser Population zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,384; Median 28,8 Monate). Der Effekt ist nachhaltig. • Tislelizumab führte zu einer höheren Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Die dokumentierte Abbruchrate von 35,1% im Tislelizumab-Arm ist ungewöhnlich hoch für Kombinationstherapien in dieser Indikation. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tislelizumab aus der Studie RATIONALE 304 den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). • Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Er wurde ohne medizinische Fachexpertise und ohne Beteiligung von Pat. erstellt. Mit Tislelizumab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von Pat. mit nicht-plattenepithelialem, fortgeschrittenem NSCLC und hoher PD-L1-Expression in Kombination mit Platin/Pemetrexed zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Kombinationen in dieser Indikation ist nicht belegt. Ein Defizit ist der Studienabschluss im April 2023. Wenn dieser Abschluss auch das Ende der Nachverfolgung bedeutet, gehen wichtige Informationen über die mögliche Nachhaltigkeit des Therapieansatzes über 3 Jahre hinaus verloren.	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im fortgeschrittenen Stadium III oder im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl dieser 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.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Therapieentscheidende Parameter bei NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung sind Allgemeinzustand, Histologie, Molekulardiagnostik und PD-L1-Status [1, 2]. Aktuelle Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt. ***Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Pat. ohne aktivierende ALK[1]-, ROS1[1]-, EGFR[1]-Aberrationen [2]***	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.


keine aktivierenden ALK[1]-,EGFR[1]-Mutationen/Translokationen
Bestimmung des PD-L1 TPS[1]
PD-L1 ≥ 50%
oder
geeignet für Platin-basierte Therapie
nicht geeignet für Platin-basierte Therapie
Mono-immuntherapie
Nicht-Plattenepithel-karzinom
Plattenepithel-karzinom
PD-L1 ≥ 50%
PD-L1 ≥ 1%
unabhängig vom PD-L1 Status
PD-L1 ≥ 1%
unabhängig vom PD-L1 Status
(alphabetische Reihenfolge):
Atezolizumab
oder
Cemiplimab
oder
Pembrolizumab[2]
Tislelizumab
in Kombination mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie[3]
Cemiplimab
in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie[3]
(alphabetische Reihenfolge):
Atezolizumab
oder
Durvalumab + Tremelimumab
oder
Nivolumab + Ipilimumab
oder
Pembrolizumab
jeweils in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie[3]
Cemiplimab
in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie[3]
(alphabetische Reihenfolge):
Atezolizumab
oder
Durvalumab + Tremelimumab
oder
Nivolumab + Ipilimumab
oder
Pembrolizumab
oder
Tislelizumab
jeweils in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie[3]
Atezolizumab
oder
nicht Platin-basierte Chemotherapie
PD[5]
PD[5]
Nicht-Plattenepithel-karzinom
Plattenepithel-karzinom
Platinderivat + Pemetrexed[4] + Bevacizumab
Platin-basierte Kombinations-chemotherapie
PD[5]
Docetaxel ± Nintedanib[6]
oder
Docetaxel ± Ramucirumab
oder
andere Zytostatika[7]
oder
Afatinib[8]
oder
Erlotinib
oder
Checkpoint-inhibitor[9]
oder
Best Supportive Care

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumortherapie mit Zytostatika zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika verbessert diese Ergebnisse. Tislelizumab ist ein neuer Anti-PD-1-Antikörper. Die kompetitive Bindung an den auf T-Zellen exprimierten Rezeptor PD-1 verhindert eine Interaktion mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2. Tislelizumab wird intravenös appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Tislelizumab mit platinhaltiger Chemotherapie bei PD-L1-Expression ≥50% sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Tislelizumab und platinbasierter Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3] (HR[4])	ÜL[5] (HR[4])
RATIONAL E 304 [3, 4], Dossier	Alle	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Tislelizumab	334 (2:1)	36,9 vs 57,8[6]	7,6 vs 9,8 0,609[7] p = 0,0004	20,1 vs 21,4 0,874 p = 0,1824
	PD-L1 ≥50%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Tislelizumab	110 (2:1)	41,7 vs 73,0[6]	4,6 vs 17,2 0,269[7] p < 0,0001	13,1 vs 41,9 0,384 p < 0,0001

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[1] N - Anzahl Pat.; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio für Neue Therapie**;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Tislelizumab **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften, siehe auch Abbildung 1. Wir weisen darauf hin, dass auch bei Pat. mit einer hohen Expression von PD-L1 die Kombinationstherapie von Immuncheckpoint-Inhibitor und platinbasierter Chemotherapie empfohlen wird.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie RATIONALE 302. Die Studie enthielt eine 2:1 Randomisierung von Tislelizumab + Chemotherapie versus Chemotherapie. Letzter Datenschnitt und Studienabschluss war der 26. April 2023. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt. Die Studie wurde ausschließlich in China durchgeführt. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit NSCLC und war einer der sekundären Studienendpunkt in RATIONALE 304. Bei Pat. mit einer hohen Expression von PD-L1 wurde die Gesamtüberlebenszeit hoch signifikant verlängert (HR 0,384; Median 28,8 Monate). Besonders relevant ist die hohe Überlebensrate nach 3 Jahren von >50%. Eine detaillierte Darstellung der Folgetherapien einschl. eines Vergleichs mit dem deutschen Versorgungskontext scheint im Dossier zu fehlen.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate** Das progressionsfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Es wurde im Tislelizumab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant verlängert, sowohl in der Gesamtstudie (HR 0,609) als auch in der Kohorte des Dossiers (HR 0,269). Hier zeichnet sich ein Plateau im Tislelizumab-Arm nach 3 Jahren ab. Auch die Remissionsrate wurde durch Tislelizumab signifikant gesteigert.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13. Hier zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der Reduktion von direkt Karzinom-bezogenen Symptomen wie Thoraxschmerz, Hämoptoe, Dysphagie und Dyspnoe. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet auch eine statistisch signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands im Tislelizumab-Arm zu Woche 18.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen In der Gesamtstudie traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 häufiger im Tislelizumab-Arm als im Kontrollarm (**69,4** vs. **56,4**%) auf. Immunvermittelte, unerwünschte Ereignisse wurden bei 18,9% der Pat. registriert. Das Spektrum entsprach den bisherigen Erfahrungen bei Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 35,1% im Tislelizumab-Arm höher als im Kontrollarm mit 10,0%.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von medizinischer Fachexpertise und ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tislelizumab 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 [5]. ESMO-MCBS v1.1 Tislelizumab: 4	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Tislelizumab wird in dieser Indikation in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt, nicht mit ‚neuen' Arzneimitteln.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Tislelizumab ist ein neuer PD-1-Inhibitor mit Zulassungen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes. In RATIONALE 304 zeigt Tislelizumab eine hohe Wirksamkeit in Kombination mit Chemotherapie beim fortgeschrittenen, nicht-plattenepithelialen NSCLC. Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit ist vor allem bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression beeindruckend. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren: <u>Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren</u> Bereits in der Vergangenheit hatten wir wiederholt darauf hingewiesen, dass eine CPI-Monotherapie in der Erstlinientherapie von Pat. mit hohe PD-L1-Expression zwar zulassungskonform bei Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab ist, aber dass möglicherweise die Kombination mit Chemotherapie sowohl kurzfristig aggressives Wachstum besser hemmt und dass der Effekt nachhaltig ist. Das zeigen die Daten der zulassungskonformen Subpopulation von RATIONALE 304. Die Verbesserung der Prognose ist hoch signifikant und bestätigt bisherige Empfehlungen. Welcher der bessere/beste CPI ist, kann mangels direkt vergleichender Daten derzeit nicht entschieden werden. <u>Nebenwirkungen</u>	Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie RATIONALE 304 zu Tislelizumab vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) gegenüber Pemetrexed in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin). Die Studie RATAIONALE 304 wurde zwischen Juli 2018 und April 2023 in 47 Studienzentren in China mit insgesamt 333 Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen ohne vorherige Behandlung durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 nach Krankheitsstadium (IIIB vs. IV) und PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (< 1 % vs. 1 % bis 49 % vs. ≥ 50 %) auf Interventions- und Kontrollarm stratifiziert. Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum dritten Datenschnitt vom 26.04.2023 vor. Bewertung:

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ist mit 35,1% ungewöhnlich hoch, auch höher als in anderen Studien mit Einsatz von Tislelizumab. Der Grund für diese Unterschiede ist unklar, hierauf ist in der Versorgung bei Einsatz von Tislelizumab intensiv zu achten. Mit Tislelizumab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung und hoher PD-L1-Expression in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist nicht belegt.	Die Daten der Studie RATIONALE 304 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Pemetrexed mit platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin). Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) vor. Ein Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC, welches nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommt, oder des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen, ist daher nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc
3. Lu S, Wang J, Yan Y et al.: Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. J Thorac Oncol. 16:1512-1522., 2021. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.05.005
4. Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial). ESMO Open 9:103728, 2024. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103728
5. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Tislelizumab (D-1126, D-1127, D-1128)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Mai 2025
von 14:00 Uhr bis 14:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Herr Stolskij

Frau Dr. Reinart

Frau Bauer

Herr Dr. Pägelow

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Frau Dr. Kellershohn

Herr von Sydow

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

Frau Dr. Bösl

Frau Miede

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

Frau Dr. Mark

Frau Dr. Mall

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

Frau Möhrmann

Frau Denecke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Bartsch

Frau Dr. Ertel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Hellinger

Frau Heitzig

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag. Wir hatten zu dem Wirkstoff eben die Generalprobe, wenn man so will, und sind jetzt bei dem gleichen Wirkstoff im neuen Anwendungsgebiet NSCLC. Herzlich willkommen! Für die, die gerade noch nicht dabei waren: Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Heute vertrete ich hier Herrn Hecken.

Unsere Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Tislelizumab. Wir bündeln das heute. Wir haben drei Teilanwendungen in dem Therapiegebiet NSCLC. Ich finde es sehr gut, dass uns das so gelingt, weil das ein Stück weit Bürokratiereduzierung ist, indem wir diese Themen heute in dieser Bündelung gemeinsam abarbeiten können. Damit das vernünftig funktioniert, werde ich vorher noch einmal die Struktur abbilden, sodass wir gemeinsam wissen, worum es geht. Wir haben, wie gesagt, drei Teilgebiete:

Im Teilgebiet 1 geht es um die Anwendung des Wirkstoffs Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 Prozent der Tumorzellen ohne EGFR oder ALK-positive Mutation bei erwachsenen Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben, hier nach dem AWG laut Fachinformation. Das ist heute der Teil 1.

Im Teil 2 geht es um die Anwendung von Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben.

In Teil 3 geht es um die Anwendung als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben. Damit haben wir die drei Anwendungen abgebildet.

Grundlage sind jeweils die Ergebnisse der IQWiG-Nutzenbewertungen vom 28. März 2025 und das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Dossier.

Es gibt zu allen drei Bereichen Stellungnahmen, die ich ebenfalls einzeln aufführen werde. Zu Teil 1: eine Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers BeiGene Germany GmbH, weitere pharmazeutische Unternehmer: Amgen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und Regeneron GmbH. Für die Fachgesellschaften haben die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie eine Stellungnahme abgegeben sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum Teilgebiet 2 haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Regeneron GmbH, Roche Pharma AG sowie die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum Teil 3 haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für

Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie als gemeinsame Stellungnahme. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Pfizer Pharma GmbH und Amgen GmbH sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Das sind die vorliegenden Stellungnahmen.

Wie Sie wissen und wie immer bei unseren Anhörungen wird ein Wortprotokoll geführt. Dazu ist es erforderlich, dass ich zunächst die Anwesenheit feststelle. Ich werde die Vertreter, die sich angemeldet haben, jeweils vorlesen und bitte Sie, Ihre Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany müssten anwesend sein Herr Stolskij, Frau Dr. Reinart, Frau Bauer und Herr Dr. Pägelow, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für Roche Pharma Frau Dr. Kellershohn und Herr von Sydow, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Bösl und Frau Miede – sie ist noch nicht anwesend –, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Mark und Frau Dr. Mall, für Pfizer Pharma Frau Möhrmann und Frau Denecke, für Amgen Herr Bartsch und Frau Dr. Ertel, für Regeneron Frau Hellinger und Frau Heitzig sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Jetzt erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit einzuführen. Ich stelle die gleiche Frage wie vorhin, Herr Stolskij. Sie haben die Wahl, ob Sie das in drei Blöcke oder in einen Block aufteilen möchten und wir nachher in der Fragerunde wiederum eine allgemeine Runde vorwegstellen, um dann in die Einzelfragen zu gehen. Wie möchten Sie es machen?

Herr Stolskij (BeiGene): Wie vorhin gerne einmal allgemein.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Stolskij (BeiGene): Danke schön. Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich meine Kolleginnen und meinen Kollegen bitten, die heute mit mir hier sind, sich kurz vorzustellen.

Frau Bauer (BeiGene): Guten Tag. Mein Name ist Anna-Lena Bauer. Ich war und bin für die Dossiererstellung zuständig und freue mich auf den Austausch.

Frau Dr. Reinart (BeiGene): Hallo. Mein Name ist Nina Reinart. Ich bin heute für die medizinische Fragestellung verantwortlich.

Herr Dr. Pägelow (BeiGene): Schönen guten Tag. Mein Name ist Dennis Pägelow, und ich war ebenfalls für die Dossiererstellung verantwortlich und freue mich auch auf die Diskussion.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Noch einmal herzlich willkommen!

Herr Stolskij (BeiGene): Vielen Dank an das Team. Mein Name ist Alexander Stolskij, und ich leite den Bereich Market Access bei BeiGene Deutschland. – Sie haben es gesagt, die Anwendungsgebiete, die in dieser Anhörung im Fokus stehen, sind Tislelizumab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, kurz NSCLC, in der Erstlinie und beim NSCLC nach Vortherapie. Wir haben Tislelizumab im September letzten Jahres in Deutschland eingeführt und unsere Dossiers als Bündel im Dezember in sechs Anwendungsgebieten eingereicht. Die drei ersten Indikationen durften wir gerade besprechen, und jetzt geht es um das NSCLC.

In welcher therapeutischen Situation befinden sich die Patientinnen und Patienten, die in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab fallen? Für Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist im Allgemeinen keine kurative Therapie möglich. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde in der Onkologie in der letzten Dekade ein Paradigmenwechsel vollzogen. Begonnen hat dieser ganz wesentlich bei der Behandlung der Lungenkarzinome. Für die Wirkstoffklasse der PD-L1-Inhibitoren war der beträchtliche Zusatznutzen beim Lungenkarzinom Standard. Es ist also kein Wunder, dass sich diese Wirkstoffe schnell in den frühen Therapielinien und Behandlungsphasen wiedergefunden haben.

Genau hier kommt Tislelizumab zum Einsatz und hat gerade beim Lungenkarzinom absolut überzeugende Daten geliefert. Das Risiko, am Lungenkarzinom zu versterben, wird um bis zu 61 Prozent verringert. Das ist selbst für diese Wirkstoffklasse ein wirklich hoher und daher überzeugender Wert. Aber natürlich hat uns die Zeit ein Stück weit eingeholt, vor allem bei der Behandlung des Lungenkarzinoms in der Erstlinie, bei der wir mit unseren Studien gegen Chemotherapie nicht mehr den Therapiestandard treffen und so trotz der überzeugenden Daten keinen Zusatznutzen in den Dossiers beansprucht haben.

Nach Vorbehandlung sehen wir einen Zusatznutzen. Die im Rahmen der Stellungnahme nachgelieferten Daten bekräftigen noch einmal das beträchtliche Ausmaß. In der Gesamtschau zeigten sich weiterhin für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie deutliche Vorteile für Tislelizumab gegenüber Docetaxel. Diese spiegeln sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben, aber auch in einem klinisch relevant besseren Gesamtansprechen, einer niedrigeren Symptomlast, der Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer erheblichen Reduktion der Belastung durch therapiebedingte Nebenwirkungen wider.

Wir rechnen in allen Anwendungsgebieten, für die Tislelizumab eine Zulassung erhalten hat, mit steigenden Inzidenzen. Gerade bei den Lungenkarzinomen haben wir in Deutschland 2021 knapp 60.000 Neuerkrankungen beobachten müssen. Bei circa 80 Prozent davon handelt es sich um nicht-kleinzellige Lungenkarzinome. Die Anzahl der Neuerkrankungen und der therapeutische Bedarf bei diesen Patientinnen und Patienten werden weiterhin sehr hoch sein.

Wir bei BeiGene sind daher sehr stolz darauf, mit Tislelizumab eine absolut überzeugende, weil wirksame, sichere und wirtschaftliche Therapiealternative in Deutschland zur Verfügung stellen zu können und freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Haben Sie vielen Dank, Herr Stolskij. – Wir kommen zur Fragerunde. Vorab: Wenn es übergreifend eine grundsätzliche Frage gibt, dann besteht jetzt die Möglichkeit, diese zu stellen, ansonsten treten wir in die drei Teilbereiche der Anhörung ein. Hat jemand eine Frage zum Grundsätzlichen, übergeordnet über die drei Teilbereiche? – Das ist nicht der Fall.

Dann starten wir mit Teil 1, Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Exposition auf ≥ 50: Dazu habe ich keine Frage, stelle aber erneut die Frage: Gibt es dazu Fragen? – Das ist wiederum nicht der Fall. Es gibt keine Fragen, es ist alles gut aufgearbeitet und vorbereitet.

Damit sind wir beim zweiten Teil unserer Anhörung, hier der Anwendung in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben.

Hier möchte ich mit einer Frage an die Kliniker beginnen: In Ihrer Stellungnahme gehen Sie auf die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Tislelizumab-Arme bezüglich Paclitaxel und nab-Paclitaxel der Studie RATIONALE 307 ein. Danach zeige sich für den Paclitaxel-Arm ein signifikanter Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit gegenüber dem Kontrollarm, welcher sich im nab-Paclitaxel-Arm nicht zeigt. Des Weiteren suggerieren die Daten eine bessere

Verträglichkeit von Paclitaxel anstelle von nab-Paclitaxel in der Chemotherapie. Wie schätzen Sie diese Ergebnisse hinsichtlich Ihrer klinischen Bedeutung ein, und decken sich diese mit der klinischen Praxis? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nur anfangen: Wir schauen uns die Daten an, und wir schauen mit Ihnen über die Jahre aufgrund der relativ hohen Toxizität immer auf Alternativen zu Paclitaxel und haben es, glaube ich, mit Ihnen intensiv beim Mammakarzinom diskutiert. In der Regel sehen wir, dass die Werte etwa identisch sind, was zumindest die Wirksamkeit angeht, und eher eine bessere Verträglichkeit bei nab-Paclitaxel. Insofern ist hier zu beobachten, dass in dieser Kombination eine etwas unerwartet hohe Toxizität war.

Wir haben in der vorherigen Anhörung gehört, dass Tislelizumab tendenziell eher zu weniger Nebenwirkungen führt. Das fällt auf. Ich habe im Moment keine bessere Erklärung, als das, was ich gerade beschrieben habe. Trotzdem ist es in der Versorgung in der Kombination wichtig, weil eine Rate von über 30 Prozent Abbruchrate schon relevant ist. Das würde ich erwarten, wenn sich das bestätigen würde, es vielleicht noch eine Rationale gibt, dann würde es die Entscheidung für das Chemotherapie-Backbone, für das Rückgrat, beeinflussen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur bestätigen. Ich glaube, dass der Unterschied insgesamt nicht so gravierend ist. Es kann daran liegen, dass die Dosis, wenn man das Taxol nimmt, gesamt an Tag 1 gegeben wird. Wenn man nab-Paclitaxel gibt, dann teilt man es auf drei Gaben auf. Diese Aufteilung der Dosis führt zu unterschiedlichen Dosisintensitäten. Aber letztlich muss man sagen, ist über den Kurs die Wirksamkeit wieder vergleichbar. Ich denke, dass man keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Paclitaxel-Darreichungsformen feststellen kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Eberhardt. – Gibt es dazu Ergänzungen? Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Eigentlich kann man sich das nur vorstellen. Das nab-Paclitaxel ist gerade für ältere Patienten, gerade für plattenepitheliale Patienten, gerade für Patienten mit einer ECOG-2-Situation besonders attraktiv, weil es gut steuerbar ist, wegen der fehlenden allergischen Nebenwirkungen wenig Cortison notwendig macht. Unter Umständen ist in der Studie eine gewisse Selektion zu etwas schlechteren Patienten, die sich nicht unbedingt immer in den Patientencharakteristika widerspiegelt, zu sehen gewesen. Das wäre meine Erklärung dafür, dass man ein gewisses gebiastes Patientenkollektiv, also sprich: die schlechteren Patienten, mit nab-Paclitaxel behandelt hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Ich habe eine Frage von Herrn Broicher, KBV.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage zu den Nebenwirkungen an die Kliniker: In der Studie zeigt sich eine höhere Rate an SUE zwischen Tislelizumab und dem Kontrollarm. Ist das in dem Bereich, den Sie erwarten würden? Ist das ungefähr so, wie das auch bei den anderen Checkpoint-Inhibitoren zu beobachten ist?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern antworten? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. – Ich kann es etwas ausführlicher sagen: Die Diskussion, die wir mit Ihnen hatten, war: Wir sehen eine interessante Differenz zwischen Abbrüchen mit demselben Präparat in der nichtkurativen Situation und in der adjuvanten Situation. Wir sehen tendenziell mehr Abbrüche in adjuvanten Therapiesituationen. Unsere Interpretation zurzeit ist, dass Patienten über längere Zeit Nebenwirkungen aushalten, die schon geheilt sind, die nicht merken, dass die Krankheit nicht mehr da ist, sondern dass sie in der Hoffnung auf das Nichtrezidiv diese Nebenwirkungen anders erleben und sich im Zweifelsfall, auch wenn sie in

das Berufsleben eintreten, eher davon belastet fühlen. Jemand, der bei jeder Visite, bei jedem Arztbesuch wieder auf die Schulter geklopft bekommt, dein Krebs ist nicht mehr sichtbar oder er ist unter Kontrolle, die Metastasen sind zwar da, aber seit einem halben Jahr nicht mehr aktiv, ist hochmotiviert, auch Nebenwirkungen auszuhalten. Das heißt, das ist eher unsere Erwartung, Interpretation dieser Differenzen. Aber diese Daten sind im Rahmen dessen, was wir sonst auch sehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Man muss noch dazu sagen, in der Neoadjuvanz ist die Kombination Immuntherapie plus Chemotherapie. Die Chemotherapie mitigiert unter Umständen ein wenig immune-related adverse events. In der reinen Monotherapie ist die Rate von Nebenwirkungen eventuell doch noch etwas höher. Das kann unter Umständen auch dazu beitragen. Das heißt aber nicht, dass ich dem, was Herr Wörmann gerade gesagt hat, in irgendeiner Form widersprechen würde.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Vielen Dank. Ich habe noch eine andere Frage. Wir haben hier eine Wirksamkeit der Substanz unabhängig von dem PD-L1-Status in Kombination mit der Chemotherapie, wohingegen die Monotherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren nur bei höheren Expressionsraten wirksam zu sein scheint. Gibt es eine Erklärung dafür, warum das so ist?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfragen. Das ist exakt das, was wir in der vorherigen Anhörung diskutiert haben. Plattenepithelkarzinome, Ösophagus, Kopf-Hals-Tumoren, letztlich alle mit der Noxe Rauchen assoziierten Karzinome scheinen multiple genetische Aberrationen zu haben, die eine Immunantwort per se stärker stimulieren als andere Karzinome. Das führte zu der Diskussion von vorhin, ob wirklich 0 gegen 1 dieser Unterschied ist, was wir auch früher mit Ihnen schon diskutiert haben, dass es kein wirklich binärer Marker ist. Wer weiß, ob auf 0,9 oder 1,1 etwas da ist.

Es sieht wahrscheinlich danach aus, dass die genetische Schädigung in diesen Zellen potenziell durch die Noxe so ausgeprägt ist, dass das Immunsystem stärker reagiert. Insofern muss es irgendwann Studien geben, bei denen dieser Unterschied zwischen 0 und 1 nicht signifikant ist, während bei denen, wo wir eine höhere Schwelle sowieso ansetzen, der Unterschied bei den negativen eigentlich nicht herauskommen sollte. Das passt als Erklärung hier, warum das Plattenepithelkarzinom, genau wie Sie es beschrieben haben, biologisch ein anderes Karzinom ist und in dieser Gruppe, die ich gerade beschrieben habe, ähnliche Phänomene beobachtet werden. Ist das die Antwort?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Broicher?

Herr Broicher: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Danke, Herr Wörmann. – Gibt es weitere Fragen zu dem Teil 2? – Das ist nicht der Fall.

Damit kommen wir zum Teil 3, Anwendung als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben. Dazu habe ich eine Frage. In der Nutzenbewertung des IQWiG geht einzig für Endpunkte zu den Nebenwirkungen bei den schweren unerwünschten Ereignissen und bei einigen spezifischen unerwünschten Ereignissen ein Vorteil von Tislelizumab gegenüber Docetaxel hervor. Wie schätzen Sie diesen alleinigen Vorteil ein? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann wieder anfangen, die anderen können ergänzen. Das ist exakt das, was wir bei fast allen Chemotherapie-Vergleichen gesehen haben. Wenn wir

Monotherapie, eine Chemotherapie gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren sehen, dann sehen wir in der Regel bei den Chemotherapien schwere Nebenwirkungen bis zu 60 Prozent. Das hängt von der Art der Chemotherapie ab, es sind aber auch vortherapierte Patienten. Wir sehen, dass durchgehend oder zumindest in vielen Studien die Monotherapie besser verträglich war. Andere Nebenwirkungen, verzögerte Nebenwirkungen, aber in der Rate schwere Nebenwirkungen entspricht das dem Profil, das wir auch im Vergleich mit anderen Chemotherapien sehen. Die Chemotherapien sind in dieser Situation relativ belastend für die Patienten und werden auch so erlebt. Dadurch kommen solche Unterschiede zustande. Für mich ist es kein überraschendes Ergebnis, sondern es passt in das Muster dessen, was wir sonst auch gesehen haben, zum Beispiel bei Atezolizumab in dieser Indikation. Die Kollegen nicken höflich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Möchte jemand ergänzen? – Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Dem ist nichts hinzufügen. Das kennen wir seit 2015, als Nivolumab als erstes Medikament in der Secondline-Therapie gegenüber Docetaxel Daten gezeigt hat. Es ist ein wiederkehrendes Phänomen, dass die Rate der Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel deutlich reduziert worden ist.

Vielleicht noch ein Kommentar: Es werden heutzutage kaum noch Patienten in der Erstlinientherapie ohne Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt. Insofern ist der Einsatz in der Zweitlinientherapie nach einer platinbasierten Chemotherapie ohne Immuncheckpoint-Inhibitor ein sehr kleines und begrenztes Patientenkollektiv.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte zu allen drei Dingen noch etwas sagen. Leider muss ich etwas Propädeutisches sagen. Es wird immer gesagt: lokal fortgeschritten und metastasiert. Lokal fortgeschrittene Lungenkarzinome werden nur dann mit einer Systemtherapie allein nicht behandelt, wenn es tatsächlich keine Möglichkeit gibt, zum Beispiel eine simultane Chemo-/Strahlentherapie, eine Radiotherapie oder eine primär ablative Radiotherapie zu machen.

Das ist eine kleine, aber relevante Gruppe von Patienten, und deshalb wird das hier erwähnt, aber es darf uns nicht durchgehen, dass wir sagen, jedes lokal fortgeschrittene Lungenkarzinom wird mit einer reinen Systemtherapie behandelt. Das ist in der Praxis in der Tat nicht so. Deshalb wollte ich das noch einmal sagen. Das kommt unter anderem daher, dass früher das Stadium 3b ein lokal fortgeschrittenes Stadium war. Darin waren die Patienten mit Pleuraergüssen zum Beispiel oder mit thorakaler Metastasierung. Das hat sich aber vom Staging geändert. Deshalb wabert das aus den unterschiedlichen Staging-Klassifikationen immer noch ein wenig hin und her. Nichtsdestotrotz: Es ist eine selektive Gruppe, lokal fortgeschritten, wenn keine Radiotherapie möglich ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Eberhardt. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich auch an die Kliniker. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung angemerkt, dass die Studienpopulation in der RATIONALE 303 mehrheitlich asiatischer Abstammung ist und deshalb die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext infrage gestellt, da hier keine deutschen oder westeuropäischen Studienzentren beteiligt waren. Daher wollte ich Sie fragen, wie Sie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einordnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich würde sagen, wenn man die Patienten gut testet, ist auch bei chinesischen Patienten kein großer Unterschied zwischen kaukasischen und

chinesischen Patienten zu erwarten. Die Rate an EGF und treibermutierten Patienten ist sicherlich in China höher, was wir aus den asiatischen Ländern kennen, Hongkong mit der IPASS-Studie. Das war die erste Studie, die bis zu 80 Prozent EGF-Rezeptormutation bei älteren, nichtrauchenden Frauen gezeigt hat. Das kennen wir in Deutschland nicht in dieser Form. Das heißt, wenn die Patienten getestet und keine Treibermutationen in dem untersuchten Patientenkollektiv vorhanden sind, weil die Patienten nicht getestet werden, dann würde ich sagen, dürfte es, zumindest was das Ansprechen und das PFS unter einer bestimmten Therapie angeht, keine großen Unterschiede zwischen Kaukasiern und Chinesen geben.

Das mag bei Japanern etwas anders sein, weil die noch eine andere Pharmakogenomik und -kinetik haben, aber bei Chinesen ist mir das zumindest nicht bekannt. Schaut man nach dem OS, dann spielt ganz klar die nachfolgende Therapie eine große Rolle. Hier sind Dinge, was Accessibility von bestimmten Medikamenten in Deutschland versus in China angeht, was ein Over-the-Counter-Market ist – das heißt, Patienten, die kein Geld haben, können sich die Medikamente nicht kaufen –, nicht so gegeben. Das heißt, um es zusammenzufassen: Ansprechrate und PFS sind vermutlich relativ gut vergleichbar, OS ist sicherlich vom Kontext und Gesundheitsversorgungskontext abhängig und deshalb eher mit kaukasischen oder westeuropäischen Märkten nicht so gut zu vergleichen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Gibt es dazu Ergänzungen? – Das ist nicht der Fall. Frau Janke, vom IQWiG, bitte.

Frau Janke: Vielleicht kann ich zu diesem Thema kurz etwas anmerken: Ich würde gerne klarstellen, dass wir zwar beschrieben haben, dass überwiegend asiatische Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, daraus aber keine Konsequenz für die Bewertung gezogen und keine eingeschränkte Übertragbarkeit abgeleitet haben. Vielmehr war es so, dass wir bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben haben, dass die Population, für die in der Zweitlinie noch eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren überhaupt in Frage kommt, im deutschen Versorgungskontext eine zunehmend kleinere Rolle spielt, was Herr Griesinger vorhin schon angedeutet hat.

Ich habe unabhängig davon eine Frage zur Vollständigkeit der Datenlage bezüglich der Nebenwirkungen, die sich an den Hersteller richtet: Wir haben bezüglich der Nebenwirkungen keine vollständige Datenlage, insbesondere für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die bei Immuncheckpoint-Inhibitoren eine besondere Rolle spielen. Das war dadurch begründet, dass bei der Erfassung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gemäß Studienplanung verschiedene Selektionsschritte vorgenommen wurden.

Dementsprechend gingen nicht alle Ereignisse in die Auswertung ein. Es wurden Ereignisse nicht berücksichtigt bzw. nur Ereignisse berücksichtigt, die behandlungsbedürftig waren und für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurde.

Relevant wären hier aber Auswertungen unter Berücksichtigung aller Ereignisse gewesen, unabhängig davon, ob sie einer Behandlung bedürfen oder ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird. Wenn ich die Studienplanung diesbezüglich richtig verstanden habe, wurden in der Studie alle Ereignisse unabhängig von diesen beiden Faktoren erhoben, sodass post hoc Auswertungen zu allen Ereignissen möglich wären. Dazu haben Sie in Ihrer Stellungnahme keine Angaben und Daten nachgeliefert. Ich möchte Sie bitten, zu erläutern, warum Sie nichts nachgeliefert haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Bauer, Sie haben sich gemeldet. Ich glaube, Sie wollten auch etwas zu der vorherigen Frage sagen. Bitte schön.

Frau Bauer (BeiGene): Genau. In der vorherigen Frage ging es um die asiatische Population. Ich kann nur aus einer Datenperspektive von der Übertragbarkeit sprechen, aber wir haben Subgruppenanalysen durchgeführt und sehen keine Effektmodifikation. Das wollte ich zu dem

Thema anmerken. Aber es war richtig, das IQWiG hat das aufgenommen, hat es thematisiert, aber schlussendlich nicht kritisiert. – Das kurz zur Ergänzung.

Zu dem nächsten Thema, den Nebenwirkungen: Es handelt sich wahrscheinlich bei der Frage um die immunvermittelten Nebenwirkungen. Es gab hier zwei Bewertungsansätze. Wir haben einmal den Bewertungsansatz Adjudikationsmethode und den programmatischen Ansatz, die programmatische Methode. Das IQWiG hat die Adjudikationsmethode kritisiert. Das hat damals auch die EMA kritisiert. Daraufhin hat man sich entschlossen, den programmatischen Ansatz durchzuführen. Der wurde im Protokoll ergänzt. Dieser programmatische Ansatz wurde im Dossier dargestellt. Das Detailwissen ist in 16.1.13 sogar hinterlegt. Zum dritten Datenschnitt, zum 18. Januar 2024, wurde dieser programmatische Ansatz durchgeführt. Der ist so im Dossier dargelegt und laut der EMA der richtige Ansatz für die immunvermittelten Nebenwirkungen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Bauer. – Ist das damit beantwortet?

Frau Janke: Tatsächlich ist es nicht beantwortet. Genau in diesem programmatischen Ansatz, den Sie gerade beschrieben haben, in dem entsprechenden Anhang in den Studienunterlagen, waren auch entsprechende Selektionsschritte vorgesehen. Wir haben aber beschrieben, dass wir Analysen unabhängig von einer Selektion benötigen. Das heißt, diese Analysen, die in diesem entsprechenden Anhang beschrieben sind, den Sie gerade genannt haben, wären aus unserer Sicht nicht die passenden Analysen. Deshalb meine Frage: Wären geeignete Auswertungen unter Berücksichtigung wirklich aller Ereignisse möglich?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Bauer, bitte.

Frau Bauer (BeiGene): Das müssten wir prüfen und würden uns dementsprechend rückmelden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Okay, Sie prüfen und melden sich zurück. – Herr Schmidt, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Schmidt: Vielen Dank, dass ich auch fragen darf. Meine Fragen sind weitestgehend abgeräumt worden. Frau Pitura hat nach den weitgehend asiatischen Patienten gefragt, und Sie, Herr Niemann, haben nach der Einschätzung des Stellenwerts, der Vorteile, die der Wirkstoff hier zeigen kann, gefragt. Die Kliniker haben das recht allgemein beantwortet. Sie haben gesagt, dass die Vorteile bei der Verträglichkeit nichts Überraschendes gewesen sind. Mir war in Ihrer Stellungnahme die kritische Bezugnahme zum fehlenden Überlebensvorteil, der im späteren Datenschnitt nicht mehr auftritt, aufgefallen. Sie haben relativ deutlich geschrieben: Vor diesem Hintergrund sehen Sie die Vergabe des Zusatznutzens durch das IQWiG in dieser Teilpopulation kritisch. Könnten Sie global nicht nur in Bezug auf die Verträglichkeit, sondern auch mit Bezug auf die Wirksamkeit etwas zum Stellenwert dieses Wirkstoffs hier im Anwendungsgebiet sagen? Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Schmidt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das ist ein PD-L1-Inhibitor wie viele andere auch, von dem wir den Eindruck haben, dass er zumindest keine Supersignale sendet, dass er deutlich schlechter zu bewerten wäre als andere Checkpoint-Inhibitoren. Man muss auch sagen, dass die Entwicklungen, was die Studien angeht, in einem Umfeld gemacht worden sind, in dem Checkpoint-Inhibitoren zum Standard der Therapie gehören.

Warum die Vorteile, insbesondere, sagen wir, nicht – – Zum Beispiel beim Pembrolizumab ist es so, dass fast alle Subgruppen, was die PD-L1-Expression angeht, von einer Kombinationstherapie, Chemotherapie plus Immuncheckpoint-Inhibitor profitieren, waren zum Beispiel bei den Nicht-Plattenepithelkarzinomen um 50 Prozent positiv. Ob das tatsächlich damit zusammenhängt, dass das Medikament weniger wirksam wäre, versus zum Beispiel Pembrolizumab oder auch Atezolizumab, oder ob es nicht vielleicht doch irgendwie Selektion oder Behandlungskontext in den Ländern war, wo die Studien durchgeführt worden

sind, ist extrem schwer zu beurteilen. Weil wir keine direkten Vergleiche mit anderen Checkpoint-Inhibitoren haben, ist das, muss man sagen, wirklich in den Bereich der Spekulation zu verorten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Schmidt, ist das damit beantwortet?

Herr Schmidt: Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Es sieht nicht danach aus. Dann haben wir die Dinge, soweit wir konnten, erörtert und aufgeklärt. Damit erhält der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung zum zweiten Therapiegebiet zusammenzufassen. Ich nehme an, das machen Sie wieder, Herr Stolskij.

Herr Stolskij (BeiGene): Genau, das mache ich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte.

Herr Stolskij (BeiGene): Das ging jetzt etwas schneller. Wir haben heute zum Lungenkarzinom in der ersten und zweiten Linie gesprochen. Was nehme ich vom Beginn der Diskussion mit? Tislelizumab liefert ein bekanntes Nebenwirkungsprofil, ist für den Behandler gut vorhersehbar und dementsprechend behandelbar. Es gibt bei der Wirksamkeit – ich nenne das einmal – ein Wirksamkeitsprofil, auch das im Wesentlichen erwartbar. Wir sehen in unseren Daten, dass die Patientinnen und Patienten sowohl in der ersten als auch der zweiten Therapielinie von Tislelizumab profitieren.

Insgesamt sind und bleiben wir stolz darauf, Tislelizumab in Deutschland zur Verfügung stellen zu dürfen. Warum? Tislelizumab liefert Daten sowohl zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen, zu den Nebenwirkungen als auch zur Lebensqualität über alle Indikationen hinweg, die in ihrer Gesamtheit absolut überzeugen. Insofern sind wir davon überzeugt, dass viele Patientinnen und Patienten künftig von Tislelizumab profitieren werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie haben recht, das ging sehr schnell. Ich habe doch noch eine Meldung. Wenn es Sie nicht stört, wollen wir die zumindest nicht unterschlagen, auch wenn Sie das Schlusswort schon gesprochen haben. Sind Sie einverstanden?

Herr Stolskij (BeiGene): Wenn ich das nicht noch einmal wiederholen muss, sehr gerne.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das müssen Sie nicht. – Frau Nink, Sie haben sich noch gemeldet.

Frau Nink: Vielen Dank. Ich wollte eigentlich nicht das Schlusswort haben, ich wollte nur nach der Diskussion, wie wir sie gegen Ende zur Einsortierung geführt haben, weil es um so einen Elefanten geht, über den keiner gesprochen hat – – Wir haben keine Daten von Tislelizumab im Vergleich zu anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das muss man noch einmal festhalten. Bei den Zweitlinientherapien, über die wir zuletzt gesprochen haben, gab es schon Immuncheckpoint-Inhibitoren im Markt, die etabliert und bewertet waren. – Das nur, um einzusortieren, warum am Ende nur die Bewertung in dieser ganz kleinen Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne PD-L1-Expression erfolgte, weil das die einzige Gruppe ist, bei der wir uns überhaupt noch einen Vergleich gegen andere Substanzen anschauen. Das nur noch mal einmal, um das einzusortieren. Wenn ich jetzt Widerspruch erhalte, müssten Sie vielleicht dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal das Wort geben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das mache ich gern. Vielen Dank. – Sorry, das ging hier um Sekundenbruchteile. Aber ich finde es gut, dass Sie das noch einmal eingebracht haben. Möchten Sie dazu das Wort ergreifen, Herr Stolskij, ohne sich wiederholen zu müssen?

Herr Stolskij (BeiGene): Ich habe es schon vorher gesagt, die Zeit hat uns hier ein wenig eingeholt. Inwieweit sind unsere Daten – – Inwieweit ist diese Studie noch versorgungsrelevant? Da muss man sagen, es gibt immer wieder Patienten, die nicht in der ersten Linie mit einem PD-L1 vorbehandelt sind. Das hat die unterschiedlichsten Gründe. Wir

sehen auch hier in dieser Population, dass das Tislelizumab sowohl in der ersten als auch in der zweiten Linie wirksam und sicher ist. Wir wissen aber gleichwohl, wie gesagt, dass uns die Zeit hier eingeholt hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bauer, Sie haben sich dazu auch gemeldet.

Frau Bauer (BeiGene): Ein kurzer Datenschwenk: Es handelt sich bei der kleinen Gruppe, Frau Nink, auf die Sie sich bezogen haben, um ungefähr 10 Prozent. Das ist eine Spanne von, sagen wir, 1.000 bis 1.650 Patientinnen und Patienten, die man hier vorfinden würde – nur damit man eine Zahl hat, die man schlussendlich einordnen kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bauer. – Sehen Sie es mir nach. Ich war gerade einen Sekundenbruchteil zu schnell, aber ich denke, wir haben das zur Zufriedenheit machen können, sodass alle vernünftig das haben sagen können, was Sie sagen wollten. Ich bedanke mich dafür. Damit sind wir am Ende der Anhörung. Vielen Dank auch den Klinikern, dass Sie hier Rede und Antwort gestanden haben. Vielen Dank dem pharmazeutischen Unternehmer und allen anderen Beteiligten. Wir werden das, was wir heute gehört haben, in den weiteren Beratungen zu bewerten und zu diskutieren haben, um entsprechende Entscheidungen zu treffen. Haben Sie vielen Dank. Ich wünsche Ihnen einen frohen weiteren Montag, frohes Schaffen, ansonsten schönen Feierabend, eine weitere gute Woche. Alles Gute bis dahin. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:45 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

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: 2024-B-059-z Tislelizumab

Stand: März 2024

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

Tislelizumab **[nicht-plattenepitheliales 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“ Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Behandlung des NSCLC mit plattenepithelialer Histologie. Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, EGFR-, BRAF, KRAS G12C, METex14, 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:** – Cemiplimab (Beschlüsse vom 20.01.2022 und 19.10.2023) – Tremelimumab (Beschluss vom 05.10.2023 – Durvalumab (Beschluss vom 05.10.2023) – Atezolizumab (Beschlüsse vom 02.04.2020 und 19.11.2021) – 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	

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

Tislelizumab [nicht-plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie] **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	**Anwendungsgebiet**
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab L01FF09 Tizveni	<u>Anwendungsgebiet:</u> Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die: • ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen
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	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
generisch	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 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: […] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom […].
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).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
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 ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben.
Bevacizumab L01XC07 Avastin	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Cemiplimab L01XC33 Libtayo	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: • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC. LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC
Durvalumab L01FF03	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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Imfinzi	
Ipilimumab L01XC11 Yervoy	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.
Nivolumab L01XC17 Opdivo	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.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. […]
Tremelimumab L01FX20 Imjudo	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.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-328 (Tislelizumab)

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 nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

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 ± bevacizumab).
- Doublet immune checkpoint inhibitors (ICIs) versus standard first-line therapy (doublet chemotherapy ± 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:

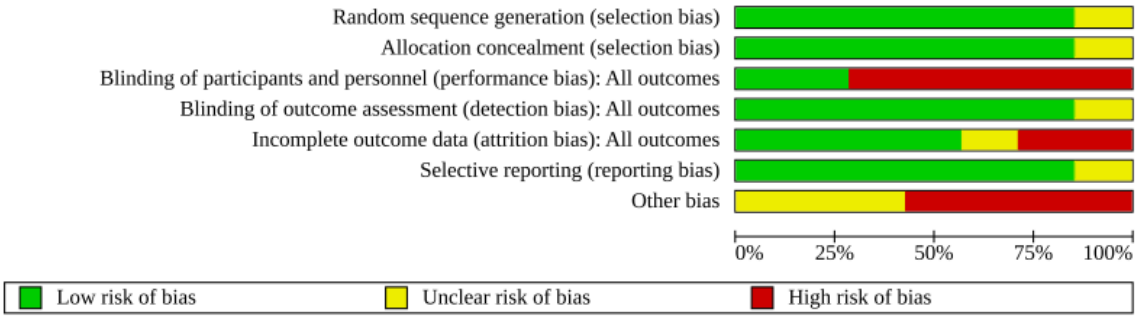
- 15 trials (seven completed and eight ongoing trials)
- Data for 5893 participants from seven trials comparing first-line single- (six trials) or double- (two trials) agent ICI with platinum-based chemotherapy, one trial comparing both firstline single- and double-agent ICsI with platinum-based chemotherapy.

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, iIn 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥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 ≥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 ≥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:

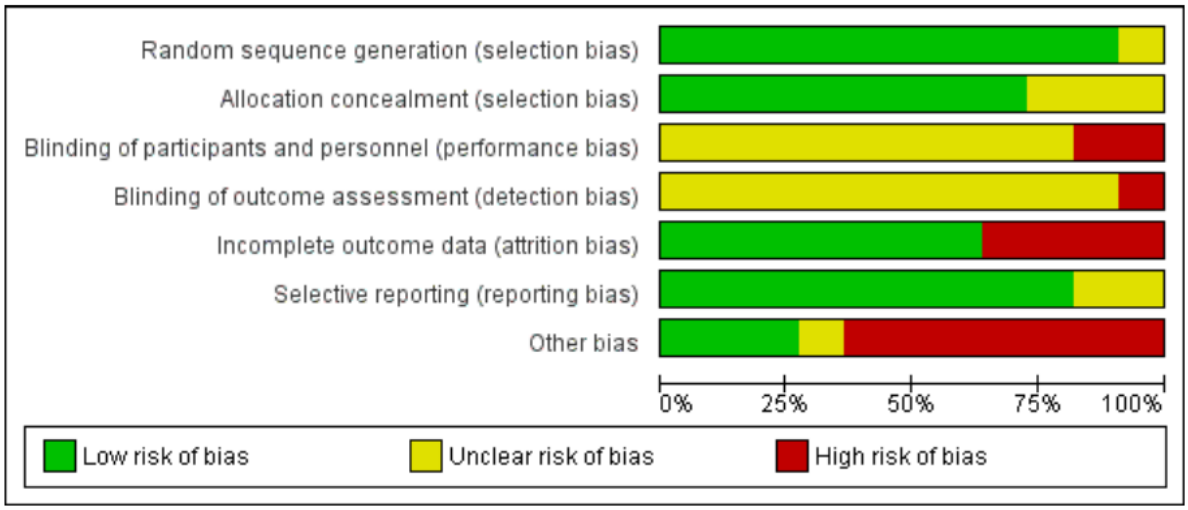
- Cochrane approach / GRADE

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 carboplatincontaining 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 healthrelated 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 ≥ 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 ≥ 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:

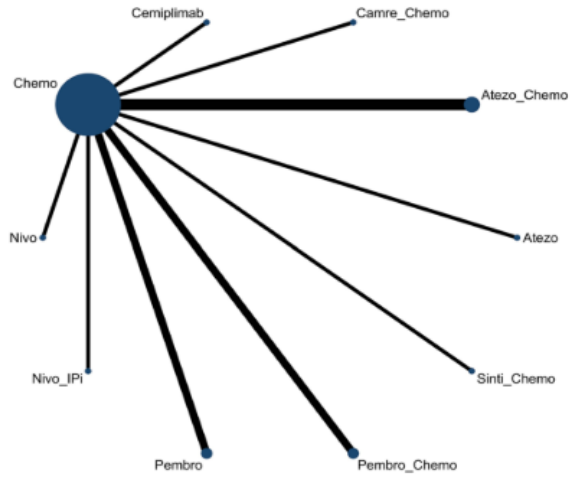


Fig. 2 Network plot of multiple therapies in the first-line treatment of advanced NSCLC with PD-L1 ≥ 50%

- 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 ≥ 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 Chemotherapy	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 (01.28, 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 *et al.*	AVAiL	2010	656	–	Bevacizumab + cisplatin + gemcitabine	Cisplatin + gemcitabine	OS, PFS
Zhou *et al.*	Beyond	2015	276	–	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Zhou *et al.*	CameL	2020	412	–	Camerilizumab + carboplatin + pemetrexed	Carboplatin + pemetrexed	OS, PFS
Sandler *et al.*	ECOG4599	2006	850	163	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Galetta *et al.*	ERACLE	2015	118	–	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Cisplatin + pemetrexed	OS, PFS
West *et al.*	IMpower130	2019	723	100	Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel	Carboplatin + nab-paclitaxel	OS, PFS
Barlesi *et al.*	IMpower132	2018	571	73	Atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed	Carboplatin/cisplatin + pemetrexed	OS, PFS
Socinski *et al.*	IMpower150	2021	1047	109	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel/Atezolizumab + carboplatin + paclitaxel	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Nishio *et al.*	JO19907	2012	180	–	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Corey *et al.*	KeyNote 021	2019	123	–	Pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed	Carboplatin + pemetrexed	OS, PFS
Gadgeel *et al.*	KeyNote 189	2020	616	115	Pembrolizumab + platinum-based drug + pemetrexed	Platinum-based drug + pemetrexed	OS, PFS
Yang *et al.*	ORIENT-11	2021	397	–	Sintilimab + cisplatin/carboplatin + pemetrexed	Cisplatin/carboplatin + pemetrexed	OS, PFS
Ralph *et al.*	PRONOUNCE	2015	361	–	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Sugawara *et al.*	TASUKI-52	2021	548	39	Nivolumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	OS, PFS
Lu *et al.*	RATIONALE 304	2021	334	37	Tislelizumab + carboplatin + pemetrexed	Carboplatin + pemetrexed	PFS
Paz-Ares *et al.*	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 ≥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

Fragestellung

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancerrelated 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

<u>Population:</u>

- treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%

<u>Intervention und Komparator:</u>

- 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.

<u>Endpunkte:</u>

- OS, PFS, AE

<u>Recherche/Suchzeitraum:</u>

- 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

<u>Qualitätsbewertung der Studien:</u>

- 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 I2 = 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

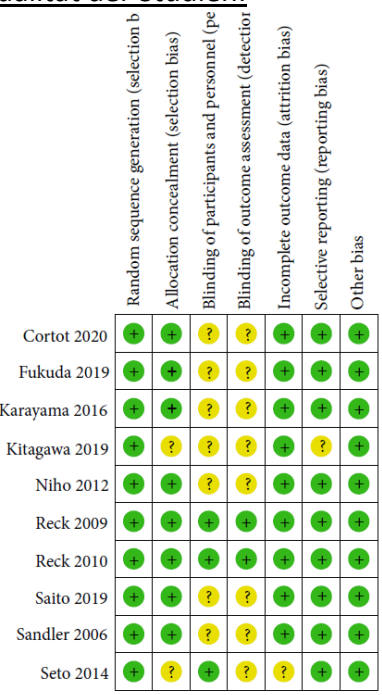
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs

Charakteristika der Population:

Studies	Year	Intervention Experimental group	Control group	Number (case/ control)	Type of study
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:



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.

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 ¼ 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 I. 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 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 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 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 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 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%	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 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:

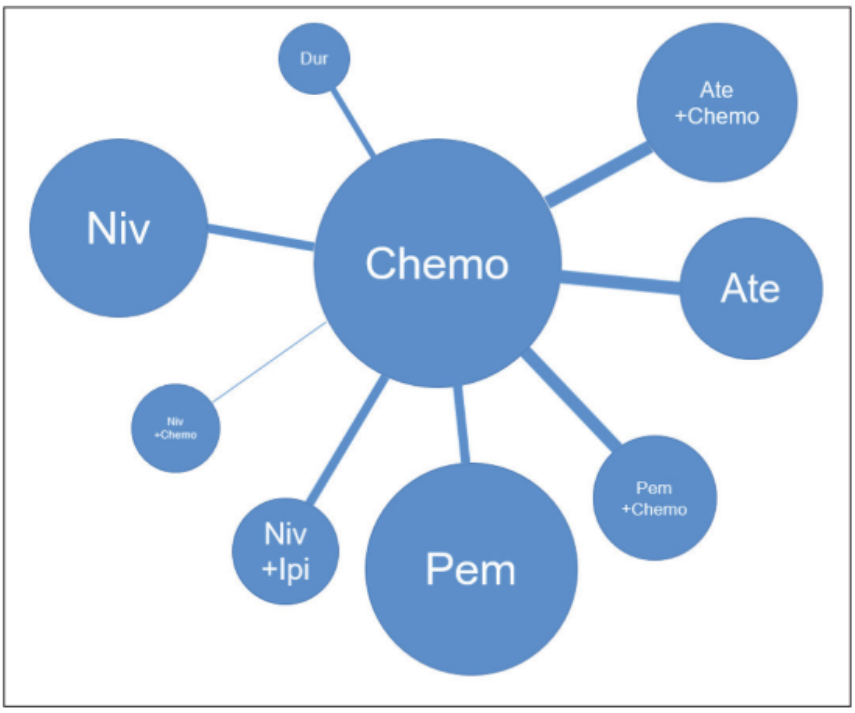


Figure 1. Network of eligible comparisons. The size of the nodes is proportional to the number of patients randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing the connected treatments. Abbreviations: Pem, pembrolizumab; Ate, atezolizumab; Dur, 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 ≥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 ≥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 (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 treatmentrelated 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:

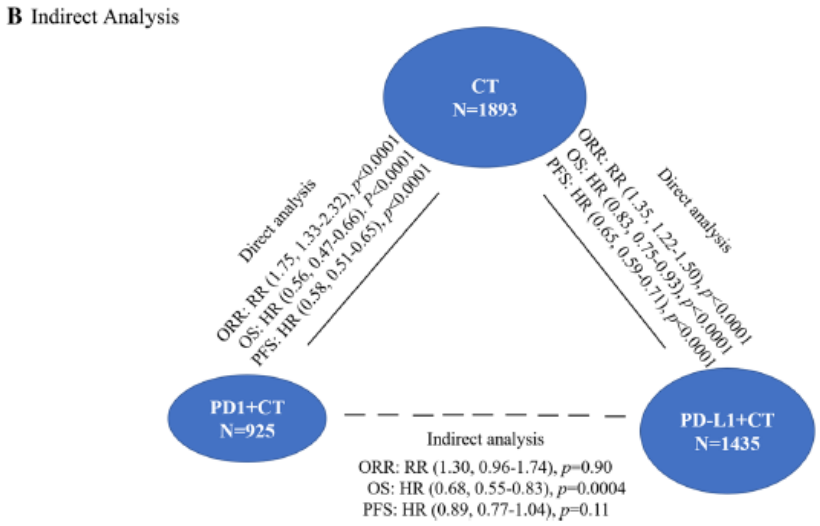


Fig. 3 Forest plots of progression-free survival (PFS) comparing PD-1+CT or PD-L1+CT versus chemotherapy alone and indirect comparison between PD-1+CT versus PD-L1+CT. In B, solid lines represented the existence of direct comparisons between treatment regimens, and dashed line represented the indirect 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≥50% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-high patients is based on eight trials evaluating four experimental treatments (N=1,742). The ICI/chemotherapy combinations of atezolizumab or pembrolizumab, are significantly better than chemotherapy-alone as well as the ICI-monotherapies examined, and no different between them. Pembrolizumab is also significantly better than chemotherapy and nivolumab.
  - PD-L1 < 1% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-negative patients is based on six trials evaluating four experimental treatments, all combinations of ICIs (with chemotherapy:3; dual-ICIs:1) (N=1,784), with no ICI-alone used for PD-L1-negative patients. The combination of nivolumab/chemotherapy is evaluated only for this cohort. Any tested combination of ICI/chemotherapy is significantly better than chemotherapy-alone (HRs: 0.69-0.74), with no treatment combination significantly better than another (HRs: 0.88-1.04). The dual-ICI combination (nivolumab/ipilimumab) is marginally non-significantly better than chemotherapy (p=0.058).
  - Intermediate PD-L1 (1≤PD-L1≤49%) Cohort: For the subgroup of PD-L1-intermediate patients, results are more limited (five studies, 972 patients). The only treatments evaluated are the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab versus chemotherapy-alone. Both of the combinations are significantly better than chemotherapy-alone (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 ≥3AEs. 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 ≥50% using indirect comparison meta-analysis.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- pembrolizumab plus chemotherapy or pembrolizumab alone with chemotherapy for first-line treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- before November 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five trials involving 1289 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of Patients Comparing Pembrolizumab plus Chemotherapy or Pembrolizumab alone with Chemotherapy in Included Trials

Source	Histology	Therapeutic regimen	Chemotherapy Drug	No. of patients		NO. of response		PFS[a](m)	HR for PFS	OS[a](m)	HR for OS	Median Follow-up time (m)
				Pem/Pem + Chemo	Chemo	Pem/Pem + Chemo	Chemo					
KEYNOTE-021 2016, 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AC 1) carboplatin (5 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m^2 Q3W)	20	17	16	6	NR	NR	NR	NR	23.9
KEYNOTE-189 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AP or AC 1) cisplatin (75 mg/m^2 Q3W) or carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m^2 Q3W)	132	70	81	16	NR	0.36 (0.25–0.52)	NR	0.42 (0.26–0.68)	10.5
KEYNOTE-407 2018	squamous	Pem + Chemo vs. Chemo	PC 1) carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) paclitaxel(200 mg/m^2 Q3W) or nab-paclitaxel (100 mg/m^2 Q1W)	73	73	44	24	8.0 vs. 4.2	0.37 (0.24–0.58)	NR	0.64 (0.37–1.10)	7.8
KEYNOTE-024 2016, 2017	suqamous 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 Gemicitabine (1250 mg/m2 d1,8 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	suqamous 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

[a]Data 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	Bliding	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other source of bias
KEYNOTE-021 2016, 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Inadequate (PFS、OS was not reported)	
KEYNOTE-189 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-407 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-024 2016, 2017	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	Data from the abstract and the presentation slides

Studienergebnisse:

- Direct metaanalysis:
  - Significant difference of ORR was observed in favor of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy (RRpem + chemo/chemo 2.16, 95% CI 1.66–2.82; P < 0.001; heterogeneity, P = 0.441). And for pembrolizumab vs chemotherapy, the pooled RRpem/chemo was 1.33 (95% CI 1.11–1.58; P = 0.002).
  - For PFS, pembrolizumab plus chemotherapy significantly reduced the risk of disease progression compared with chemotherapy (HRpem + chemo/chemo, 0.36; 95% CI 0.27–0.48; z = 7.03, P < 0.001).
  - While pembrolizumab monotherapy failed to demonstrate significant improvement in PFS (HRpem/chemo, 0.65; 95% CI 0.40–1.04; z = 1.82, P = 0.069)
  - In terms of OS, both pembrolizumab plus chemotherapy (HRpem+ chemo/chemo, 0.51; 95% CI 0.35–0.72; z = 3.71, P < 0.001) and pembrolizumab monotherapy (HRpem/chemo, 0.67; 95% CI 0.56–0.80; z = 4.57, P < 0.001) significantly decreased the risk of death compared with chemotherapy.

- Indirect meta-analysis
- The results indicated that patients treated with pembrolizumab plus chemotherapy had better clinical outcomes including ORR (RRpem + chemo/pem 1.62, 95% CI 1.18–2.23; P = 0.003) and PFS (HRpem + chemo/pem 0.55, 95% CI 0.32–0.97; P = 0.037) than those treated with pembrolizumab alone. However, there was only a trend towards improved OS with the three-drug combination therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the addition of chemotherapy to pembrolizumab as first-line treatment further improves the outcomes of patients with advanced NSCLC and a PD-L1 TPS of at least 50%. With proved survival benefit, manageable toxicities and avoidance of PD-L1-based patient selection, clinicians could prefer pembrolizumab plus chemotherapy in patients without contraindications, especially for those with high tumor burden.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Kim R et al. 2019 [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 (EMSO), 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
			Chemo	63.20	8.90	NR	23.90
KEYNOTE-024[11,20]	Squamous and Non-squamous	≥50%	Pembro	64.50	10.30	30.00	25.20
			Chemo	66.00	6.00	14.20	25.20
KEYNOTE-042[12]	Squamous and Non-squamous	≥1%	Pembro	63.00	7.10	20.00	12.80
			Chemo	63.00	6.40	12.20	12.80
KEYNOTE-042 in China[23]	Squamous and Non-squamous	≥1%	Pembro	NR	NR	20.00	11.30
			Chemo	NR	NR	13.70	11.30
KEYNOTE-189[10]	Non-squamous	All	PC	65.00	8.80	NR	10.50
			Placebo+Chemo	63.50	4.90	11.30	10.50
KEYNOTE-407[13]	Squamous	All	PC	65.00	6.40	15.90	7.80
			Placebo+Chemo	65.00	4.80	11.30	7.80
IMpower-130[14]	Non-squamous	All	AC	64.00	7.00	18.60	18.50
			Chemo	65.00	5.50	13.90	18.80
IMpower-131[17,21]	Squamous	All	AC	65.00	6.30	14.20	25.50
			Chemo	65.00	5.60	13.50	25.50
IMpower-132[18]	Non-squamous	All	AC	64.00	7.60	18.10	14.80
			Chemo	63.00	5.20	13.60	14.80
IMpower-150[16,22]	Non-squamous	All	ABC	63.00	8.40	19.80	13.50
			AC	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]	Indequate	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:

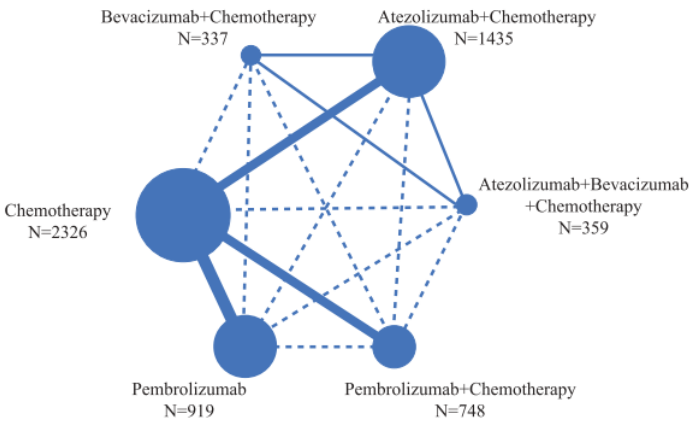


Figure 2. Network structure for all the included trials. Each circular node represents a treatment type. The circle size is proportional to the total number of patients. The width of lines is proportional to the number of studies performing head-to-head comparisons in the same study, and the dotted line is the indirect comparison which was shown in this NWM.

- NMA for non-squamous NSCLC

  PD-L1 ≥ 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%≤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 (HR0.70, 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 ≥ 1% but especially for PD-L1 ≥ 50%. For advanced non-squamous NSCLC, BC can also be recommended as an initial first-line treatment for PDL1 ≥ 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:

Table 1. Baseline characteristics of studies included in the network meta-analysis

Study	Experiment	Control	Sample size (N/o)	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
PointBreak	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 227	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:

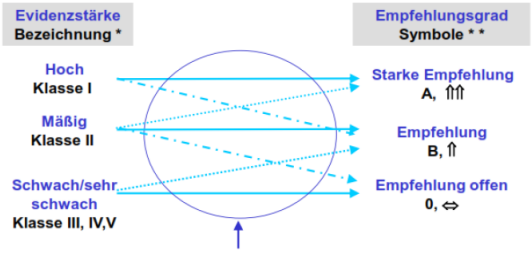
- Aktualisierung für den Zeitraum 2016-2022

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/0, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln



Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

Abbildung 1: : Schema zur Darstellung der Kriteriengestützen 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, soll: • eine Monotherapie mit Atezolizumab (≥ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab (≥ 50% der Tumorzellen) oder Pembrolizumab (≥ 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 ≥ 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 ≥ 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit • Atezolizumab (≥ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab (≥ 50% der Tumorzellen) oder Pembrolizumab (≥ 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**	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: • 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 +I pilimumab 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**	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 ≥ 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab (≥ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab (≥ 50% der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab (≥ 50% der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	
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	Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI basierte Therapie 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. 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.	
	Konsens	

8.84	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplattenepithelialer 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. Folgende Schemata werden empfohlen: • 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	Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit • Atezolizumab (≥ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab (≥ 50% der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab (≥ 50% der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
	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 Grades[7]

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≥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.

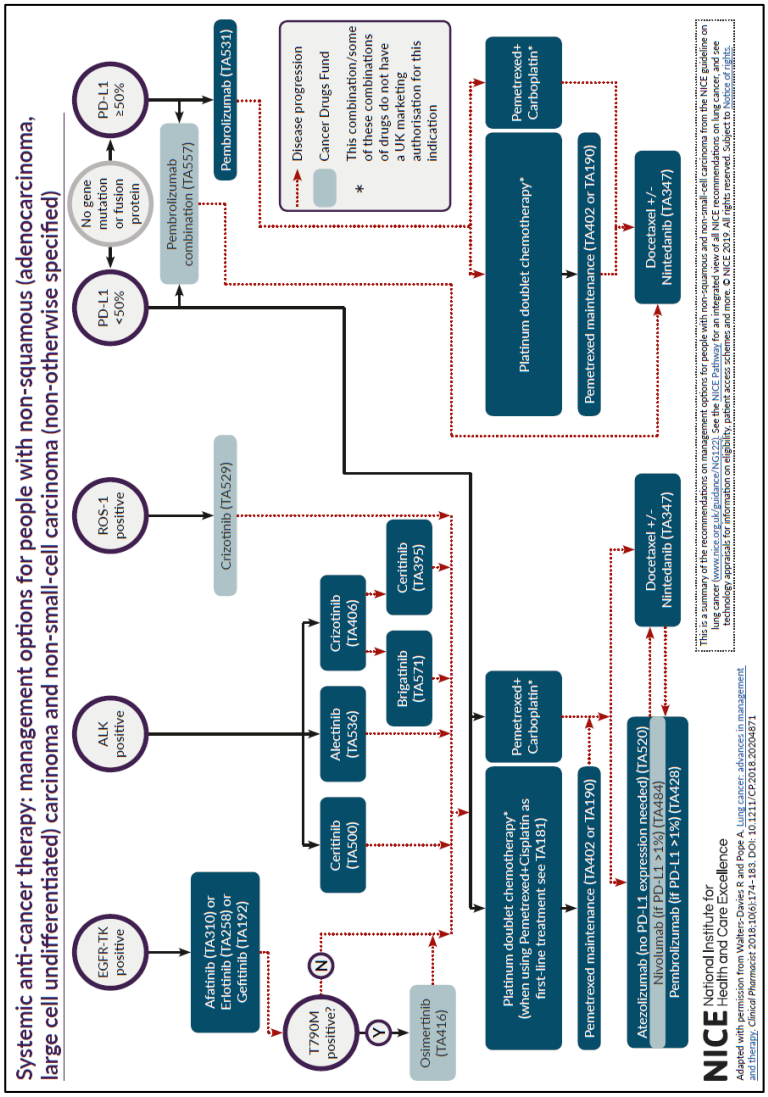
Squamous non-small-cell lung cancer

- PDL1≥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%

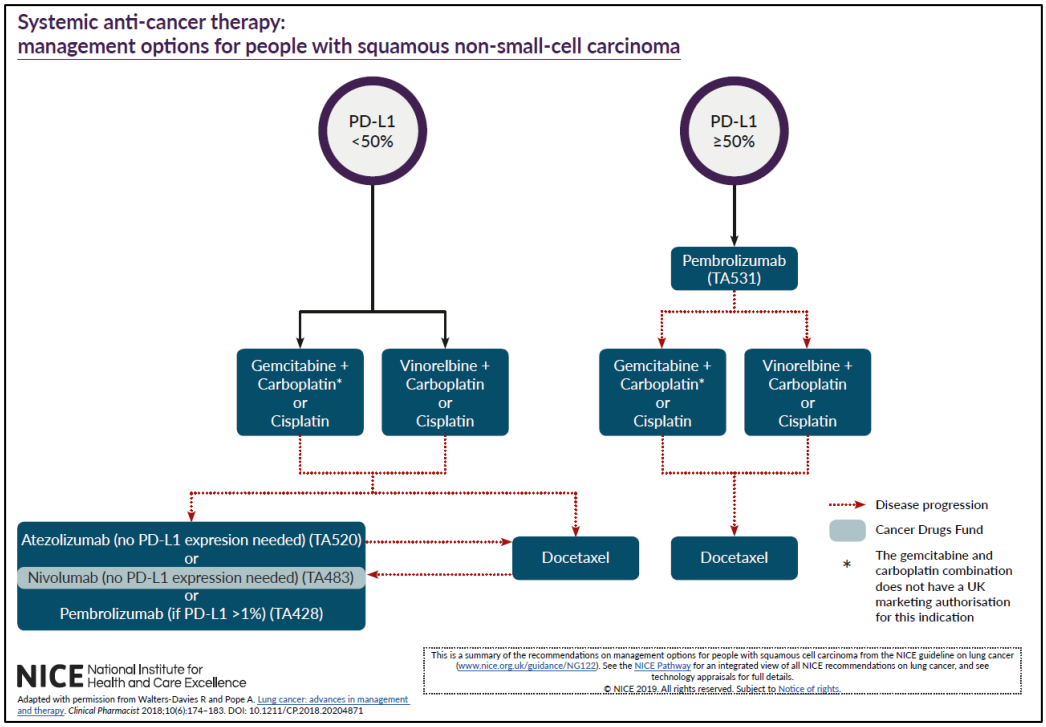
- 1.4.51 For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 below 50%:
  - for initial treatment, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin or carboplatin.

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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).

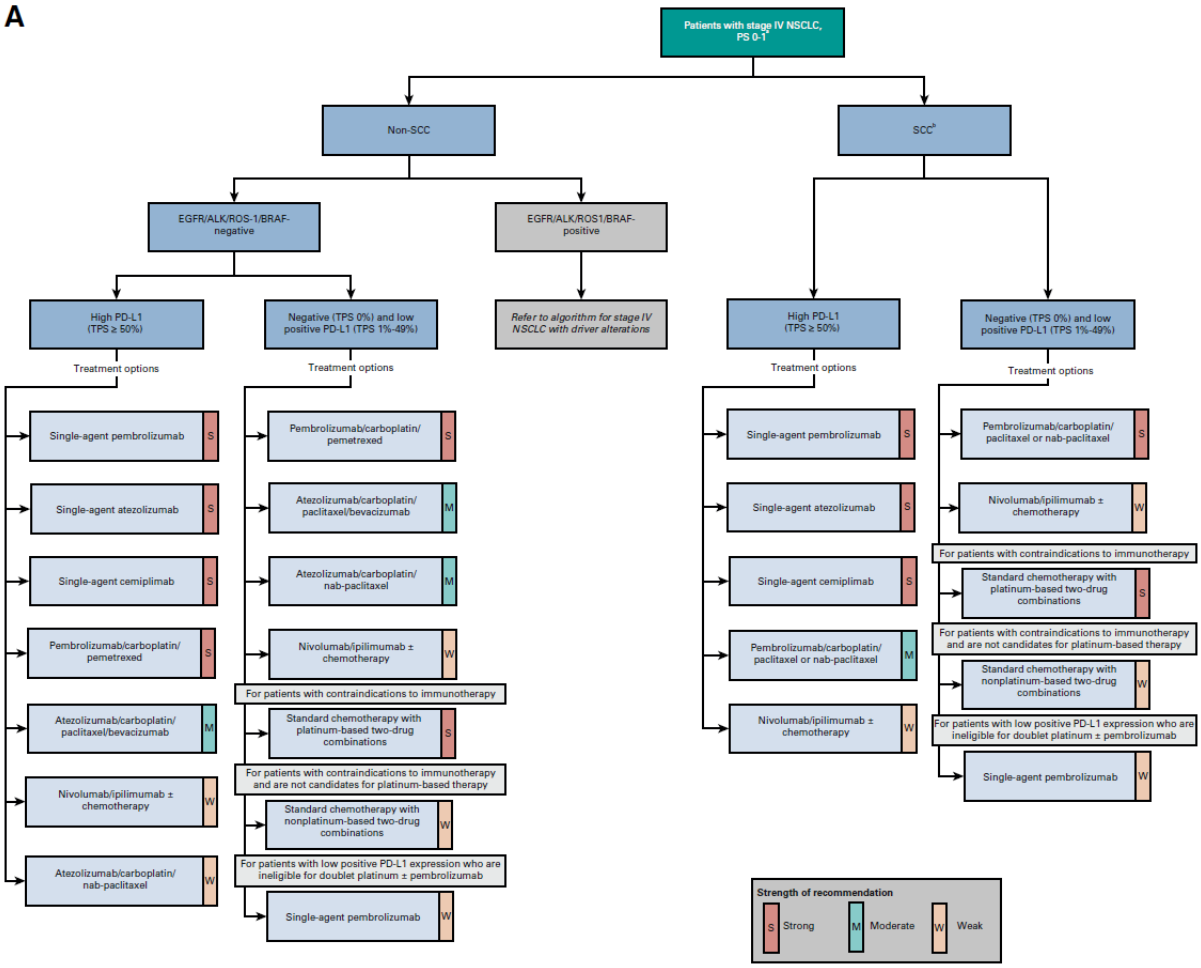
Recommendation 3.4. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 3.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 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).



Passiglia F et al., 2020 [32].

Italian Association of Medical Oncologyg (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) *EGFR* mutations, first-line therapy with osimertinib should be considered as treatment of choice, compared to first-generation EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib).	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring *"classic"* (exon 19 deletions, L858R) *EGFR* mutations, first-line therapy with an EGFR inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring *EGFR* mutations, who experienced radiological progression to first/second generation EGFR 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 *ALK* 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 *ALK* 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 *ALK* 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 *ROS1* 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 EGFR/ALK wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS ≥ 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 ≥ 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/020-007OLl_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-328

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)

Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

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 nicht-plattenepithelialem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren keine positive Mutation des EGFR oder der ALK aufweisen und entweder lokal fortgeschritten (keine Indikation zur Resektion oder zur platinbasierten Radiochemotherapie) oder metastasiert sind, ist

- Kombination eines PD-1- oder PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitors mit platinhaltiger Chemotherapie, die Art der empfohlenen Chemotherapie ist abhängig von der Histologie
- 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.

Fragestellung

Die Fragestellungen in den Verfahren 2022-B-328, 2022-B-329 und 2022-B-330 sind inhaltlich eng verwandt. Entsprechend unterscheiden sich unsere drei gutachterlichen Expertisen nur in den Aspekten des unterschiedlichen Einsatzes bestimmter Arzneimittel in Abhängigkeit von der Histologie.

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)

Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

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 der aktuellen S3 Leitlinie werden die Empfehlungen folgendermaßen zusammengefasst [1]:

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)

Sachverständige:

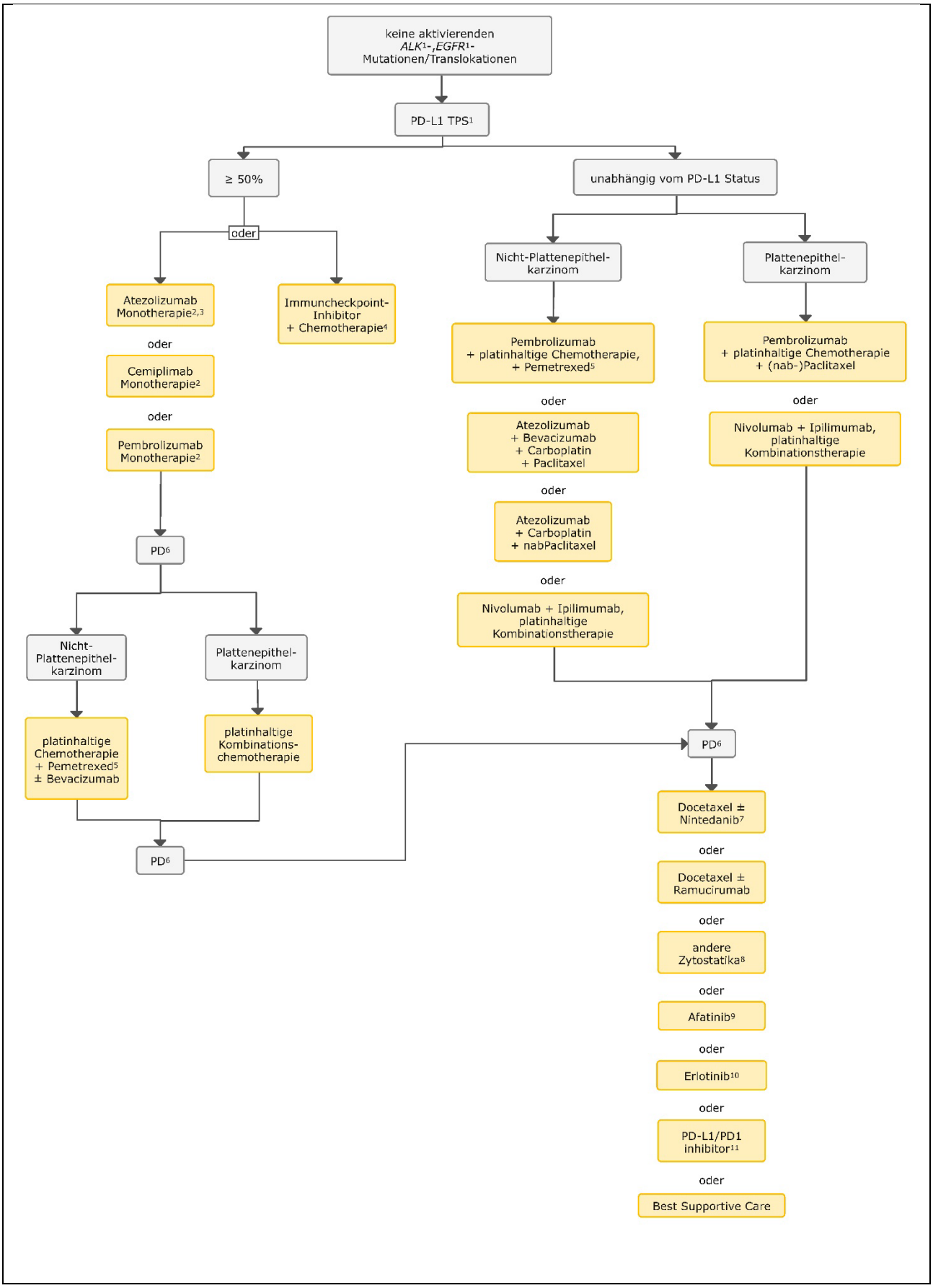
Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

8.78	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad **A**	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: • 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 +I pilimumab über 2 Jahre.	
Level of Evidence **1a**	[653], [984], [944], [802], [985], [946], [986], [987], [988], [989], [990], [947], [948]	
	Starker Konsens	

In ONKOPEDIA wird der Algorithmus graphisch dargestellt [2]:


keine aktivierenden
ALK[1]-,EGFR[1]-
Mutationen/Translokationen
PD-L1 TPS[1]
≥ 50%
unabhängig vom PD-L1 Status
oder
Atezolizumab
Monotherapie[2,3]
Immuncheckpoint-
Inhibitor
+ Chemotherapie[4]
oder
Cemiplimab
Monotherapie[2]
oder
Pembrolizumab
Monotherapie[2]
PD[6]
Nicht-
Plattenepithel-
karzinom
Plattenepithel-
karzinom
platinhaltige
Chemotherapie
+ Pemetrexed[5]
± Bevacizumab
platinhaltige
Kombinations-
chemotherapie
PD[6]
Nicht-Plattenepithel-
karzinom
Plattenepithel-
karzinom
Pembrolizumab
+ platinhaltige Chemotherapie,
+ Pemetrexed[5]
oder
Atezolizumab
+ Bevacizumab
+ Carboplatin
+ Paclitaxel
oder
Atezolizumab
+ Carboplatin
+ nabPaclitaxel
oder
Nivolumab + Ipilimumab,
platinhaltige
Kombinationstherapie
Pembrolizumab
+ platinhaltige Chemotherapie
+ (nab-)Paclitaxel
oder
Nivolumab + Ipilimumab,
platinhaltige
Kombinationstherapie
PD[6]
Docetaxel ±
Nintedanib[7]
oder
Docetaxel ±
Ramucirumab
oder
andere
Zytostatika[8]
oder
Afatinib[9]
oder
Erlotinib[10]
oder
PD-L1/PD1
inhibitor[11]
oder
Best Supportive Care

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)

Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

Legende: [1]PD-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; [3]alternativ IC≥10%; [4]aus einem Anti-PD1-/PD-L1-Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; [5] TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed; [6] PD – progrediente Erkrankung; [7] Nintedanib nur bei Adenokarzinom; [8] Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; [9] Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; [10] PD-1-/PD-L1-Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS ≥1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei 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 ≥50% der Tumorzellen oder einer Rate PD-L1-positiver Tumor-infiltrierender Immunzellen (IC) von ≥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 ≥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

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)

Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

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. ≥75 Jahre deutete sich ein Vorteil zugunsten der Immunmonotherapie an [6].

- <u>unabhängig von der PD-L1-Expression auf Tumorzellen oder Tumor-infiltrierenden Immunzellen</u>
  - 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 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) [9]. 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. 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) [10].

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)

Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

  - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen 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) [11], 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 [12, 13]. 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.

- Molekular stratifizierte Therapie (außer *EGFR*-Mutationen und *ALK*-Positivität): Hier werden Arzneimittel eingesetzt, deren Wirksamkeit und Sicherheit in der Erst- oder Zweitlinientherapie

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)

Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

nachgewiesen ist. Sie sind insbesondere eine Option bei Kontraindikationen gegen eine Immun- und/oder Chemotherapie:

- *BRAF V600E*-Mutation: Dabrafenib + Trametinib [14]
- *HER2*-Amplifikationen und -Mutationen [15]
- *KRAS G12C* Mutation: Sotorasib [16, 17]
- *c-METex14* Mutation: Capmatinib oder Tepotinib [18, 19]
- *NTRK*-Translokationen: Entrectinib oder Larotrectinib [20, 21]
- *RET*-Translokationen: Pralsetinib oder Selpercatinib [22, 23]
- *ROS1*-Translokationen: Crizotinib oder Entrectinib [24, 25, 26]

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „*Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC, deren Tumore keine positive Mutation des EGFR oder der ALK aufweisen, mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasierter Erkrankung*“**, 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/ll/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

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)

Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. DOI: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
5. Sezer A, Kilickap S, Gümüs M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 397:592-604, 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00228-2
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 ≥ 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
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.cllc.2020.05.014
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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

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)

Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

Natl. Cancer Inst 99:847-857, 2007. DOI: 10.1093/jnci/djk196

13. 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.
14. 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
15. 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
16. Skoulidis F, L 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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

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)

Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit **nicht-plattenepithelialem** nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore keine positive Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, mit

- lokal fortgeschrittener Erkrankung, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit
- metastasierter Erkrankung

22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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