

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):

Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, Erstlinie)

Vom 20. März 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren.....	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	45
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	76

5.3	Stellungnahme der Regeneron GmbH	83
5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH	88
5.5	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	98
5.6	Stellungnahme der AkdÄ	103
5.7	Stellungnahme des vfa	115
5.8	Stellungnahme BMS	119
5.9	Stellungnahme AIO, DGHO, DGP	125
D.	Anlagen	146
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	146
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	160

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. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. 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 Atezolizumab (Tecentriq) wurde am 1. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. August 2024 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. September 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 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 Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Atezolizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

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

oder

– Cemiplimab als Monotherapie

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

– Gemcitabin als Monotherapie

oder

– Vinorelbin als Monotherapie

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 VerO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Atezolizumab die Wirkstoffe Cemiplimab, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Pembrolizumab, Vindesin und Vinorelbin zur Verfügung. Die Zulassungen basieren zum Teil auf der Anwendung als Monotherapie oder in bestimmten Kombinationstherapien.

Für eine molekular stratifizierte Therapie zugelassene Wirkstoffe (gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder ROS1 gerichtet) werden nicht berücksichtigt.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

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

- Atezolizumab (Beschluss vom 19.11.2021)
- Cemiplimab (Beschluss vom 20.01.2022)
- Pembrolizumab (Beschluss vom 03.08.2017)

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

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

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

Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Atezolizumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS G12C, METex14 oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt). Aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird in die zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen differenziert:

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

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

Die in den Leitlinien ebenfalls empfohlenen Kombinationstherapien aus ICI und platinbasierter Chemotherapie kommen aufgrund der fehlenden Eignung für eine platinbasierte Therapie der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Da es sich bei Atezolizumab um das zu bewertende Arzneimittel handelt, scheidet ein Vergleich mit Atezolizumab hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aus.

In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC, ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Beschluss vom 3. August 2017). In der Nutzenbewertung von Cemiplimab konnte kein Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen (Beschluss 20. Januar 2022).

In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wird die Therapie mit Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab als ein Behandlungsstandard gesehen.

In der Gesamtschau werden Monotherapien mit Pembrolizumab oder Cemiplimab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC bei einer PD-L1-Expression in $< 50\%$ auf TC, die keine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten können, empfehlen die Leitlinien eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum unabhängig von der Tumorhistologie.

Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumor-infiltrierenden Immunzellen zugelassen. Da es sich bei Atezolizumab um das zu bewertende Arzneimittel handelt, scheidet ein Vergleich mit Atezolizumab hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aus.

In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wird eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als Behandlungsstandard gesehen.

Im Ergebnis werden somit die Monotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation a) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der abgeschlossenen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IPSOS vor. Die Studie wurde in 83 Studienzentren in Asien, Europa, Nord- und Südamerika zwischen September 2017 und Oktober 2023 durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem NSCLC im Stadium IIIB, IIIC und IV eingeschlossen deren Tumoren keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokationen aufwiesen, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet waren sowie keine vorangegangenen systemischen Therapien erhalten haben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet der pharmazeutische Unternehmer aus der für die Zulassung nachträglich gebildeten Patientenpopulation die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % der Tumorzellen. 229 Patientinnen und Patienten befinden sich im Atezolizumab Arm und 115 Patientinnen und Patienten im Gemcitabin oder Vinorelbin Arm.

Der primäre Endpunkt der Studie IPSOS ist das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie IPSOS liegen zwei Datenschnitte vor:

- 15. Mai 2020 (präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 304 Ereignissen)
- 30. April 2022 (präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 379 Ereignissen in der gesamten Studienpopulation)

Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eine weitere Auswertung der Daten zum Zeitpunkt des Last Patient Last Visit vom 26. Oktober 2023 vor. Der pharmazeutische Unternehmer führt aus, dass diese Auswertung sowohl für den Endpunkt Gesamtüberleben als auch für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen hauptsächlich Aktualisierungen für 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm

enthält, die bis zum Studienende weiterhin mit Atezolizumab behandelt wurden. Diese Datenaktualisierung wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie nicht präspezifiziert wurde.

Zur Nutzenbewertung in der Patientenpopulation b) wird die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen und Patientinnen und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus) des präspezifizierten finalen Datenschnitts vom 30. April 2022 herangezogen.

Zu der Dosierung im Vergleichsarm

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie IPSOS operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin oder Vinorelbin, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie IPSOS operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch die Prüffärztinnen und Prüffärzte.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

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

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben.

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EQ-5D VAS erhoben.

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

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben.

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie IPSOS trat im Interventionsarm bei 93 % und im Vergleichsarm bei 98,2 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei diesem einzelnen Endpunkt zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

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

Neutropenie

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin.

Hautreaktionen

Für den Endpunkt Hautreaktionen (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Weitere spezifische UEs

Gastrointestinale Erkrankungen

Für den Endpunkt gastrointestinale Erkrankungen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50%, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, liegen Ergebnisse der Studie IPSOS zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin oder Vinorelbin, dessen Ausmaß als eine

relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind die Daten aufgrund stark abnehmender und differenzieller Rücklaufquoten sowie unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte innerhalb der Behandlungszyklen nicht sinnvoll interpretierbar und sind damit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab. Zudem liegen im Detail bei einzelnen spezifischen UE positive Effekte von Atezolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin vor. Zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtbewertung wird für Atezolizumab ein geringer Zusatznutzen gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IPSOS.

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

Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Eine Beurteilung hinsichtlich der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann somit nicht vorgenommen werden.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs wird als gering bewertet.

Zudem wird für die Endpunkte der nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab:

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie
und
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder Cemiplimab bestimmt.

Für die Patientenpopulation a) hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin bestimmt.

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der abgeschlossenen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IPSOS vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin oder Vinorelbin, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind die Daten aufgrund stark abnehmender und differenzieller Rücklaufquoten sowie unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte innerhalb der Behandlungszyklen nicht sinnvoll interpretierbar und sind damit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab. Zudem liegen im Detail bei einzelnen spezifischen UE positive Effekte von Atezolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin vor. Zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau wird ein geringer Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Gemcitabin oder Vinorelbin festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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 2020 (56 690 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 (41 723 bis 47 392 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV⁴. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁵. 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 %¹³ 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 %, 1 129 bis 3 513 Patientinnen und Patienten)⁷ und ALK-Mutationen (2% bis 3,9%, 496 bis 1 373 Patientinnen und Patienten)⁸ (21 765 bis 28 887 Patientinnen und Patienten)
5. 10 %-30 % der Patientinnen und Patienten sind für eine platinhaltige Therapie ungeeignet (2 176 bis 8 666 Patientinnen und Patienten).
6. Bei 28,9%⁹ der Patientinnen und Patienten beträgt PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC (629 bis 2 504 Patientinnen und Patienten) (PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC bei 1 547 bis 6 161 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 $\geq 50\%$ auf TC 549 bis 2 185 Patientinnen und Patienten und für Tumoren mit PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC 1 350 bis 5 377 Patientinnen und Patienten.

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023

³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

⁴ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

⁵ Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

⁶ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

⁷ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

⁸ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A22-31, Lorlatinib, 30.05.2022

⁹ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab, 25.10.2021

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2025):

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

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

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 Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2025).

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.

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)¹⁰.

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.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

¹⁰ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab als Monotherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cemiplimab als Monotherapie				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapie mit Gemcitabin				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
Monotherapie mit Vinorelbin				
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient in bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab als Monotherapie					
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
Cemiplimab als Monotherapie					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; 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					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapie mit Gemcitabin					
Gemcitabin	1 000 mg/m ² KOF = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	39,0	78 x 1 000 mg
Monotherapie mit Vinorelbin					
Vinorelbin	25 mg/m ² KOF = 47,8 mg - 30 mg/m ² KOF = 57,3 mg	47,8 mg - 57,3 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 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:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 1875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	4 326,55 €	1,77 €	243,80 €	4 080,98 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tab: 1. März 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen 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:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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 7. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG § 35a hat in seiner Sitzung am 3. September 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 23. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. September 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 Atezolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 19. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 11. Februar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am TT. MM JJJJ übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie 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. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Februar 2025 4. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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)

Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie)

Vom 20. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. März 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 20. Februar 2025 (BAnz AT 10.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 5. Januar 2023 zuletzt geändert am 17. August 2023 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Beschluss vom: 20. März 2025

In Kraft getreten am: 20. März 2025

BAnz AT 30.04.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2024):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

– Pembrolizumab als Monotherapie

oder

– Cemiplimab als Monotherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

– Gemcitabin als Monotherapie

oder

– Vinorelbin als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹¹

¹¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-97) und dem Addendum (A25-25), sofern nicht anders indiziert.

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UE (Im Detail Vorteile in spezifischen UE)
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 Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie IPSOS

- Atezolizumab versus Vinorelbin oder Gemcitabin
- Studiendesign: multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Datenschnitte:
 - o 15. Mai 2020 (präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 304 Ereignissen)
 - o 30. April 2022 (präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 379 Ereignissen in der gesamten Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab		Gemitabin oder Vinorelbin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben /-Mortalität					
Gesamt-überleben	229	10,2 [8,5; 12,0] 197 (86,0)	115	8,0 [5,8; 10,9] 102 (88,7)	0,76 [0,59; 0,97] 0,025 2,2

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab		Gemcitabin oder Vinorelbin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^d p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
PFS Prüfarzt-basiert	229	4,2 [3,3; 5,5] 216 (94,3)	115	4,2 [3,0; 5,7] 104 (90,4)	0,86 [0,68; 1,10] ^b 0,2223
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
EORTC QLQ-LC13	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	Keine geeigneten Daten vorhanden.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten vorhanden.
---------------	-----------------------------------

Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab		Gemcitabin oder Vinorelbin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^d p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	228	k. A. 212 (93,0)	113	k. A. 111 (98,2)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	228	k. A. 119 (52,2)	113	k. A. 44 (38,9)	1,11 [0,78; 1,58] 0,560
Schwere unerwünschte Ereignisse^e					
	228	k. A. 135 (59,2)	113	k. A. 70 (61,9)	0,66 [0,49; 0,89] 0,006
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	228	k. A. 34 (14,9)	113	k. A. 17 (15,0)	0,59 [0,32; 1,09] 0,089
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	228	k. A. 128 (55,7)	113	k. A. 26 (23,0)	
immunvermittelte SUEs	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
immunvermittelte schwere UEs ^e	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
Neutropenie (PT, schwere UEs ^e)	228	k. A. 2 (0,9)	113	k. A. 12 (10,6)	0,05 [0,01; 0,23] < 0,001
Hautreaktionen ^f	228	k. A. 45 (19,7)	113	k. A. 16 (14,2)	1,21 [0,68; 2,15] 0,522
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UEs)	228	k. A. 99 (43,4)	113	k. A. 61 (54,0)	0,51 [0,37; 0,71] < 0,001
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b HR und 95 %-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Tumorhistologie (IxRS) und Vorliegen von Hirnmetastasen (IxRS) ^c p-Wert: Log-Rank-Test					

^d HR und 95 %-KI: unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell

^e operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^f operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

- c) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

circa 550 - 2 190 Patientinnen und Patienten

- d) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

circa 1 350 – 5 380 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Dezember 2024):

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

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

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 (inklusive Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67 771,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab als Monotherapie	
Pembrolizumab	90 059,96 €
Cemiplimab als Monotherapie	
Cemiplimab	71 009,05 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 - 17,4	870 € - 1 740 €
Cemiplimab als Monotherapie					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67 771,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapie mit Gemcitabin	
Gemcitabin	7 016,88 €
Monotherapie mit Vinorelbin	
Vinorelbin	7 510,74 € - 9 376,96 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapie mit Gemcitabin					
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	39,0	3 900 €
Monotherapie mit Vinorelbin					
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	52,1	5 210 €

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

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

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. 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 20. März 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 30.04.2025 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Februar 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1112)

Modul 1

(PDF 419,52 kB)

Modul 2

(PDF 639,22 kB)

Modul 3

(PDF 1,05 MB)

Modul 4

(PDF 2,95 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 27,57 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,37 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) - G Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Stand der Information: September 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 02.01.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 702,28 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 263,13 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2025
 - Mündliche Anhörung: 10.02.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2025** 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 - Atezolizumab - 2024-10-01-D-1112*). 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 beigelegt 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 10.02.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 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 März 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.07.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2024 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Februar 2025 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	23.01.2025
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.01.2025
Regeneron GmbH	22.01.2025
Amgen GmbH	23.01.2025
BeiGene Germany GmbH	23.01.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.01.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2025
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.01.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	24.01.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Stuwe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Woltersdorf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Luig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Zortel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Strangl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Schieber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Regeneron GmbH						
Fr. Dr. Markhauser	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Heitzig	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Glas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Aulitzky	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Hr. Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Kähm	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Wiesner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie						
Hr. PD Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23. Januar 2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq [®]) als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1112) IQWiG Bericht – Nr. 1906, Dossierbewertung A24-97, Version 1.0, 19.12.2024
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.01.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Atezolizumab im neuen Anwendungsgebiet "Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind" Roche geht in dieser Stellungnahme auf folgende spezifische Aspekte ein: 1. Dosierung der Vergleichstherapie 2. Populationsbildung PD-L1 <50 % 3. Kommentar zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten 4. Angehängte ergänzende Daten Allgemeine Anmerkungen: Auch nach Einführung der Krebsimmuntherapie stellt die platinbasierte Kombinations-Chemotherapie für die meisten Patienten einen essentiellen Bestandteil der Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) dar. Ausnahme sind hier die Patienten, deren Tumore $\geq 50\%$ PD-L1 exprimieren, da sie auch auf eine Monotherapie mit anti-PD-(L)1-Antikörpern ansprechen, sowie Tumore mit EGFR- bzw. ALK-Mutationen. Patienten, deren Tumore keinen der genannten Marker exprimieren und die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands, relevanter Komorbiditäten und/oder fortgeschrittenen Alters nicht für eine platinbasierte Therapie in Frage kommen, blieb bisher nur eine Monochemotherapie in der Erstlinie als Therapieoption mit geringerer Wirksamkeit als die Therapien, die voll therapiefähigen Patienten zugutekommen können.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Atezolizumab steht erstmals eine Krebsimmuntherapie als palliative Erstlinientherapie für diese Patienten zur Verfügung. Gerade für diese schwer erkrankten und fragilen Patienten, deren Prognose unter den bisher verfügbaren Modalitäten äußerst ungünstig war, konnte in der IPSOS-Studie ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben nachgewiesen werden: Das Sterberisiko wurde um 24 % reduziert und nach 2 Jahren Therapie lebten unter Atezolizumab noch doppelt so viele Patienten wie im Vergleichsarm. Darüber hinaus wurden bei diesen Patienten, die ohnehin aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes stark belastet sind, eine signifikant bessere Symptomkontrolle, höhere Lebensqualität und verbesserte Verträglichkeit nachgewiesen. Roche hat mit der IPSOS Studie wertvolle Daten erhoben, die den Zusatznutzen von Atezolizumab speziell für dieses Patientenkollektiv belegen. Die Studie wurde in enger Zusammenarbeit mit Ärzten aus Deutschland, der Schweiz und England initiiert und aufgesetzt, um eine möglichst realitätsnahe Evidenz-basierte Vergleichstherapie zur Verfügung zu haben. Das Studienprotokoll ermöglichte den behandelnden Ärzten, die Therapie analog zu ihrer klinischen Praxis zu gestalten. Somit liegen versorgungsrelevante Daten vor, die dazu geführt haben, dass Atezolizumab für Platin-ungeeignete Patienten bereits vor der Zulassung in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen wurde (1). Aus Sicht von Roche müssen diese Daten für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- I.8 - ff	1. Dosierung der Vergleichstherapie In seiner Dossierbewertung stellt das IQWiG für die Fragestellung 2 fest, dass bei einem Teil der Patienten der IPSOS-Studie die Behandlung mit einer Monotherapie mit Vinorelbin bzw. Gemcitabin nicht in Übereinstimmung mit der Zulassung erfolgte. Des Weiteren bemängelt das IQWiG, dass aus den indikationsspezifischen Leitlinien nicht hervorgeht, inwieweit die Verabreichung der Vergleichstherapie dem Versorgungskontext entspräche. Da der Effekt der Abweichung von der Zulassung nicht abschätzbar sei, betrachtet das IQWiG die vorgelegten Daten aus der zulassungsrelevanten Studie IPSOS als nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dem widerspricht Roche in aller Deutlichkeit und weist darauf hin, dass die in der IPSOS-Studie erfolgte Verabreichung der Vergleichstherapie dem deutschen Versorgungskontext entspricht: Im Vergleichsarm der IPSOS-Studie wurde eine Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin verabreicht. Die Prüfarzte hatten dabei die Auswahl zwischen verschiedenen Dosierungen und Schemata, die sowohl die Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen umfassten, als auch die in Studien eingesetzten:	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] <u>Zu der Dosierung im Vergleichsarm</u> Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen. [...]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	• Vinorelbin p.o. konnte in einer Dosierung von 60-80 mg/m² KOF wöchentlich, in einem 3-Wochen-Zyklus (Gabe an Tag 1 und 8, Pause an Tag 15) oder einem 4-Wochen-Zyklus (Gabe an Tag 1, 8, 15 und Pause an Tag 21) verabreicht werden. • Vinorelbin i.v. konnte in einer Dosierung von 25-30 mg/m² KOF wöchentlich, in einem 3-Wochen-Zyklus (Gabe an Tag 1 und 8, Pause an Tag 15) oder einem 4-Wochen-Zyklus (Gabe an Tag 1, 8, 15 und Pause an Tag 21) verabreicht werden. • Gemcitabin konnte in einer Dosierung von 1000-1250 mg/m² KOF in einem 3-Wochen-Zyklus (Gabe an Tag 1 und 8, Pause an Tag 15) oder einem 4-Wochen-Zyklus (Gabe an Tag 1, 8, 15 und Pause an Tag 21) verabreicht werden. Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, wurden in der IPSOS-Studie prinzipiell alle Schemata eingesetzt. Mehrheitlich wurde das 3-Wochen-Schema gewählt, obwohl die Prüfarzte auch die Wahl für das jeweils in den Fachinformationen für Vinorelbin bzw. Gemcitabin empfohlene Schema hatten (2–4). Tabelle 1. Eingesetzte Behandlungsschemata aus RCT IPSOS; PD-L1 < 50%, die für eine platinhaltige Therapie ungeeignet sind (Fragestellung 2) <table border="1" data-bbox="288 1289 1294 1343"> <tr> <td data-bbox="288 1289 582 1343">Gemitabin (n=52)</td><td data-bbox="582 1289 866 1343">Vinorelbin i.v. (n=18)</td><td data-bbox="866 1289 1294 1343">Vinorelbin p.o. (n=43)</td></tr> </table>	Gemitabin (n=52)	Vinorelbin i.v. (n=18)	Vinorelbin p.o. (n=43)	
Gemitabin (n=52)	Vinorelbin i.v. (n=18)	Vinorelbin p.o. (n=43)			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>																											
	<table><tr><td>3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause</td><td>4-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause</td><td>wöchentlich</td><td>3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause</td><td>wöchentlich</td><td>3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause</td><td>4-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause</td></tr><tr><td>47 (90,4%)</td><td>5 (9,6%)</td><td>8 (44,4%)</td><td>10 (55,6%)</td><td>9 (20,9%)</td><td>29 (67,4%)</td><td>5 (11,6%)</td></tr></table> Tabelle 2a und b zeigen die Startdosen der jeweils in der IPSOS Studie eingesetzten Behandlungsschemata. Die Startdosis (Zyklus 1, Tag 1) lag für Gemcitabin im Median bei 1003,29 mg/m² KOF (Tabelle 2a), für Vinorelbin i.v. bei 25,75 mg/m² KOF und für Vinorelbin p.o. bei 59,94 mg/m² KOF (Tabelle 2b). Unterschiede zwischen den Startdosen für die jeweiligen Schemata gab es nicht. Damit entsprechen diese den jeweiligen Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen (2–4). Tabelle 2a: Startdosis für das gewählte Behandlungsschema aus RCT IPSOS; PD-L1 < 50%, die für eine platinhaltige Therapie ungeeignet sind (Fragestellung 2) - Gemcitabin <table><tr><td></td><td colspan="3">Gemitabin (n=52)</td></tr><tr><td>Startdosis mg/mm²</td><td>3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause (n=47)</td><td>4-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause (n=5)</td><td>Gesamt (n=52)</td></tr><tr><td>n</td><td>47</td><td>5</td><td>52</td></tr></table>	3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause	4-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause	wöchentlich	3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause	wöchentlich	3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause	4-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause	47 (90,4%)	5 (9,6%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	9 (20,9%)	29 (67,4%)	5 (11,6%)		Gemitabin (n=52)			Startdosis mg/mm ²	3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause (n=47)	4-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause (n=5)	Gesamt (n=52)	n	47	5	52	
3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause	4-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause	wöchentlich	3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause	wöchentlich	3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause	4-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause																						
47 (90,4%)	5 (9,6%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	9 (20,9%)	29 (67,4%)	5 (11,6%)																						
	Gemitabin (n=52)																											
Startdosis mg/mm ²	3-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause (n=47)	4-Wochen-Zyklus inkl. 1 Woche Pause (n=5)	Gesamt (n=52)																									
n	47	5	52																									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	Mean	1135.59		997.69		1122.33		
	SD	432.7		9		413		
	Median	1006.4		1000.07		1003.29		
	25% und 75%-ile	998.08 - 1242.73		999.34 - 1001.73		998.40 - 1232.95		
	Min - Max	800.6 - 3830.7		982.0 - 1005.3		800.6 - 3830.7		
	Tabelle 2b: Startdosis für das gewählte Behandlungsschema aus RCT IPSOS; PD-L1 < 50%, die für eine platinhaltige Therapie ungeeignet sind (Fragestellung 2) – Vinorelbin							
		Vinorelbin i.v. (n=18)		Vinorelbin p.o. (n=43)				
	Startdos is mg/mm²	Wöchentl ich (n=8)	3-Wochen- Zyklus inkl. 1 Woche Pause (n=10)	Gesam t (n=18)	Wöchentl ich (n=9)	3-Wochen- Zyklus inkl. 1 Woche Pause (n=29)	4-Wochen- Zyklus inkl. 1 Woche Pause (n=5)	Gesam t (n=43)
	n	8	10	18	9	29	5	43
	Mean	26.17	30.54	28.6	63.16	61.4	59.94	61.6
	SD	2.1	15.6	11.7	9.6	4.6	2.9	5.8
	Median	25.75	27.73	25.75	58.99	59.94	61.35	59.94

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>								
	25% und 75%-ile	25.00 - 27.09	25.01 - 30.26	25.01 - 30.09	57.87 - 62.21	59.33 - 62.38	57.72 - 61.73	58.43 - 62.38	
	Min - Max	23.6 - 30.1	14.9 - 72.7	14.9 - 72.7	54.5 - 80.6	56.1 - 79.8	56.0 - 62.9	54.5 - 80.6	
	Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG war, dass weder die S3-Leitlinie noch andere Leitlinien, wie NCCN, konkrete Dosierungsanweisungen für die empfohlenen Monochemotherapien für fragile Patienten angeben. Dieser Kritik kann nicht gefolgt werden. Die S3-Leitlinie referenziert durchaus mehrere Studien (z.B. im Abschnitt “Monochemotherapie bei älteren Patienten” S. 263. und S. 282; MILES-, ELVIS-Studie; S. 292ff) (5–7), in denen sowohl Gemcitabin als auch Vinorelbin abweichend von der Dosierungsempfehlung der Fachinformationen, verabreicht wurde. Auch in weiteren klinischen Studien, die Vinorelbin und Gemcitabin speziell bei älteren und/oder Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand untersucht haben, kamen unterschiedlichste Schemata und Dosierungen zum Einsatz (s. Tabelle 3 und 4).								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	Tabelle 3: Studien zur Monotherapie mit Vinorelbin in der Erstlinientherapie beim NSCLC bei älteren Patienten und/oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand <table><tr><th rowspan="2">Studie</th><th rowspan="2">Population</th><th colspan="3">Vinorelbin</th></tr><tr><th>p.o./ i.v.</th><th>Angaben zur Dosierung</th><th>Angaben zum Schema</th></tr><tr><td>MILES (5)</td><td>≥70 Jahre, ECOG PS 0-2</td><td>i.v.</td><td>30 mg/m²</td><td>Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 6x</td></tr><tr><td>ELVIS (6)</td><td>≥70 Jahre, ECOG PS 0-2</td><td>i.v.</td><td>30 mg/m²</td><td>Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus, 6x</td></tr><tr><td>PGT304</td><td>k. A., ECOG PS 2</td><td>i.v.</td><td>30 mg/m²</td><td>q1w</td></tr><tr><td>Leong et al. 2007</td><td>≥ 70 Jahre mit ECOG 0-3 oder ECOG PS 2-3</td><td>i.v.</td><td>25 mg/m²</td><td>Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus; 6x</td></tr></table>	Studie	Population	Vinorelbin			p.o./ i.v.	Angaben zur Dosierung	Angaben zum Schema	MILES (5)	≥70 Jahre, ECOG PS 0-2	i.v.	30 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 6x	ELVIS (6)	≥70 Jahre, ECOG PS 0-2	i.v.	30 mg/m ²	Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus, 6x	PGT304	k. A., ECOG PS 2	i.v.	30 mg/m ²	q1w	Leong et al. 2007	≥ 70 Jahre mit ECOG 0-3 oder ECOG PS 2-3	i.v.	25 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus; 6x	
Studie	Population			Vinorelbin																										
		p.o./ i.v.	Angaben zur Dosierung	Angaben zum Schema																										
MILES (5)	≥70 Jahre, ECOG PS 0-2	i.v.	30 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 6x																										
ELVIS (6)	≥70 Jahre, ECOG PS 0-2	i.v.	30 mg/m ²	Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus, 6x																										
PGT304	k. A., ECOG PS 2	i.v.	30 mg/m ²	q1w																										
Leong et al. 2007	≥ 70 Jahre mit ECOG 0-3 oder ECOG PS 2-3	i.v.	25 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus; 6x																										

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Frasci et al. 2000 (8)	≥70 Jahre, ECOG PS ≤2	i.v.	30 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 6x		
	Tempo Lung Trial (9)	≥18 Jahre, ECOG PS 0-2, nicht geeignet für platinhaltige Therapie	p.o.	60 mg/m ² , 80 mg/m ² ab Zyklus 2 mgl.	q1w		
	INVITE (10)	≥70 Jahre, WHO PS 0-1	i.v.	30 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 6x oder bis Progress		
	WJTOG 9904 (11)	≥70 Jahre, ECOG PS 0-2	i.v.	25 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	VIVOS(12)	≥ 70 Jahre und ECOG PS ≤2 oder ≤ 70 Jahre mit ECOG PS ≥ 2	i.v. --> p.o.	1. Zyklus 30 mg/m ² i.v., 2. Zyklus 60 mg/m ² p.o. bzw. umgekehrt, ab Zyklus 3 Wahl für Fortsetzung p.o. (Steigung auf 80 mg/m ² mgl.) oder i.v.	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus	
	HCOG (13)	≥65 Jahre, ECOG PS 0-2	i.v.	25 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus	
	Kosmidis et al. 2012 (14)	≥18 Jahre, ECOG PS 2	p.o.	60 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 3-Wochen-Zyklus, 4x	
	Chen et al. 2012 (15)	k.A., ECOG PS 0-3	p.o.	60 mg/m ² , 80 mg/m ² ab Zyklus 2 mgl.	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 6x oder bis Progress	
	Hirsh et al. 2007 (16)	≥18 Jahre, KPS ≥60%, nicht-geeignet für Kombinations-Chemotherapie	p.o. vs. i.v.	30 mg/m ² i.v./ 60-70 mg/m ² p.o. (70 mg ab 4. Dosis)	q1w	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	Tabelle 4: Studien zur Monotherapie mit <u>Gemcitabin</u> in der Erstlinientherapie beim NSCLC bei älteren Patienten und/oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand <table><tr><th rowspan="2">Studie</th><th rowspan="2">Population</th><th colspan="2">Gemcitabin</th></tr><tr><th>Angaben zur Dosierung</th><th>Angaben zum Schema</th></tr><tr><td>MILES (5)</td><td>≥70 Jahre, ECOG PS 0-2</td><td>1200 mg/m²</td><td>Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 6x</td></tr><tr><td>HCOG (13)</td><td>>18 Jahre, ECOG PS 2</td><td>1250 mg/m²</td><td>Tag 1, 14 4-Wochen-Zyklus, 4x</td></tr><tr><td>PGT304 (17)</td><td>k. A., ECOG PS 2</td><td>1000 mg/m²</td><td>Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus</td></tr><tr><td>CAPPA-2 (18)</td><td>18-70 Jahre, ECOG PS 2</td><td>1200 mg/m²</td><td>Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 4x</td></tr><tr><td>SICOG 9909 (19)</td><td>>70 Jahre, ECOG PS 0-1 oder ≤70 Jahre, ECOG PS 2</td><td>1200 mg/m²</td><td>Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus</td></tr></table>	Studie	Population	Gemcitabin		Angaben zur Dosierung	Angaben zum Schema	MILES (5)	≥70 Jahre, ECOG PS 0-2	1200 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 6x	HCOG (13)	>18 Jahre, ECOG PS 2	1250 mg/m ²	Tag 1, 14 4-Wochen-Zyklus, 4x	PGT304 (17)	k. A., ECOG PS 2	1000 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus	CAPPA-2 (18)	18-70 Jahre, ECOG PS 2	1200 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 4x	SICOG 9909 (19)	>70 Jahre, ECOG PS 0-1 oder ≤70 Jahre, ECOG PS 2	1200 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus	
Studie	Population			Gemcitabin																								
		Angaben zur Dosierung	Angaben zum Schema																									
MILES (5)	≥70 Jahre, ECOG PS 0-2	1200 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 6x																									
HCOG (13)	>18 Jahre, ECOG PS 2	1250 mg/m ²	Tag 1, 14 4-Wochen-Zyklus, 4x																									
PGT304 (17)	k. A., ECOG PS 2	1000 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus																									
CAPPA-2 (18)	18-70 Jahre, ECOG PS 2	1200 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus, 4x																									
SICOG 9909 (19)	>70 Jahre, ECOG PS 0-1 oder ≤70 Jahre, ECOG PS 2	1200 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus																									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sederholm et al. 2005 (20)	≥18 Jahre, WHO PS 0-2	1250 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus	
	IFCT-0301 (21)	18-80 Jahre, ECOG-PS 2-3	1250 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus	
	Leong et al. 2007 (22)	≥ 70 Jahre mit ECOG 0-3 oder ECOG PS 2-3	800 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus; 6x	
	Gridelli et al. 2014 (23)	≥70 Jahre, WHO PS 0-2	1200 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus	
	Kusagaya et al. 2012 (24)	≥76 Jahre, ECOG PS 0-1	1000 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus	
	Karampeazis et al. 2017 (25)	≥70 Jahre, ECOG PS 0-2	1200 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus	
	Anderson et al. 2000 (26)	k.A. KPS 60-90%	1000 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus, 6x	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>																				
	<table><tr><td>Cappuzzo et al. 2006 (27)</td><td>≥18 Jahre, KPS ≥50%</td><td>1500 mg/m²</td><td>Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus</td></tr><tr><td>Quoix et al. 2005 (28)</td><td>70-90 Jahre, KPS 60-100%</td><td>1000 mg/m² oder 1250 mg/m²</td><td>Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus/ Tag 1 und 8 3-Wochen-Zyklus</td></tr><tr><td>Vansteekiste et al. 2001 (29)</td><td>k.A., KPS ≥ 60 %</td><td>1000 mg/m²</td><td>Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus</td></tr><tr><td>GATE (30)</td><td>≥70 Jahre mit ECOG PS 0-2 oder ECOG PS 0-2</td><td>1000 mg/m²</td><td>Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus, 6x</td></tr></table>	Cappuzzo et al. 2006 (27)	≥18 Jahre, KPS ≥50%	1500 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus	Quoix et al. 2005 (28)	70-90 Jahre, KPS 60-100%	1000 mg/m ² oder 1250 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus/ Tag 1 und 8 3-Wochen-Zyklus	Vansteekiste et al. 2001 (29)	k.A., KPS ≥ 60 %	1000 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus	GATE (30)	≥70 Jahre mit ECOG PS 0-2 oder ECOG PS 0-2	1000 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus, 6x				
Cappuzzo et al. 2006 (27)	≥18 Jahre, KPS ≥50%	1500 mg/m ²	Tag 1, 8 3-Wochen-Zyklus																		
Quoix et al. 2005 (28)	70-90 Jahre, KPS 60-100%	1000 mg/m ² oder 1250 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus/ Tag 1 und 8 3-Wochen-Zyklus																		
Vansteekiste et al. 2001 (29)	k.A., KPS ≥ 60 %	1000 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus																		
GATE (30)	≥70 Jahre mit ECOG PS 0-2 oder ECOG PS 0-2	1000 mg/m ²	Tag 1, 8, 15 4-Wochen-Zyklus, 6x																		
	Wie aus den Tabellen 3 und 4 hervorgeht, wurde Vinorelbin in diesen Studien mehrheitlich im 3-Wochen-Zyklus (Gabe an Tag 1 und 8, Pause an Tag 15) und Gemcitabin in Dosierungen zwischen 800 und 1250 mg/m ² KOF in einem 3- (mit einer Pause in Woche 3) oder 4-Wochen-Zyklus (mit einer Pause in Woche 4) eingesetzt, in der Regel jedoch abweichend von den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen (2–4). Diese Studien stellen die Evidenz für fragile und/oder ältere Patienten dar. Auf ihnen beruhen die																				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	o.g. Leitlinienempfehlungen für die Monochemotherapie bei fragilen Patienten und waren auch Basis für die Wahl und Operationalisierung der Vergleichstherapie in der hier vorliegenden nutzenbewertungsrelevanten Studie IPSOS. Um zu untersuchen, wie die in der IPSOS Studie eingesetzten Behandlungsschemata in der deutschen Versorgungsrealität eingesetzt werden, hat Roche eine Auswertung von Patientendaten des CRISP-Registers (Researchplatform Into molecular testing, treatment and outcome of NSCLC patients - Hauptprojekt NSCLC, palliativ) vornehmen lassen. Analysiert wurden sowohl die Daten aller Patienten in der 1L Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC, als auch spezifisch die Daten der Patienten, die ≥ 70 Jahre alt sind und einen ECOG ≥ 2 aufweisen (als Näherung an das hier vorliegende, Platin-ungeeignete Patientenkollektiv). Die Daten belegen ebenfalls, dass Gemcitabin und Vinorelbin als Monochemotherapie in der Erstlinientherapie in verschiedenen Schemata eingesetzt werden (vgl. Tabelle 5, 6) und nicht ausschließlich gemäß den Empfehlungen der Fachinformationen (2–4). Die Gabe von Vinorelbin erfolgt dabei beispielsweise am häufigsten in einem 3-Wochen-Zyklus mit einer Woche Pause, bei Gemcitabin sowohl in einem 3-Wochen-Zyklus als auch in einem 4-Wochen-Zyklus mit jeweils einer Woche Pause. Auch bei Betrachtung	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	der Patienten, die ≥ 70 Jahre alt sind und einen ECOG ≥ 2 aufweisen, wurden im Rahmen des CRISP-Registers verschiedene Schemata für die Monotherapie mit Gemcitabin und Vinorelbin dokumentiert (vgl. Tabelle 7, 8) (31). Tabelle 5 - Behandlungsschema 1L - Vinorelbin Mono - CRISP-Register <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Vinorelbin Mono</th></tr> <tr> <th>Behandlungsschema</th><th>n</th><th>%</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>wöchentlich^a</td><td>6</td><td>15,8</td></tr> <tr> <td>3-Wochen^b</td><td>19</td><td>50</td></tr> <tr> <td>4-Wochen^c</td><td>5</td><td>13,2</td></tr> <tr> <td>andere</td><td>8</td><td>21,1</td></tr> <tr> <td>Gesamt</td><td>38</td><td>100</td></tr> </tbody> </table> ^a 1 Behandlungstag in einem 7-Tage-Zyklus oder 6 Behandlungstage in einem 42 Tage-Zyklus ^b 2 Behandlungstage in einem 21-Tage-Zyklus ^c 3 Behandlungstage in einem 28-Tage-Zyklus	Vinorelbin Mono			Behandlungsschema	n	%	wöchentlich ^a	6	15,8	3-Wochen ^b	19	50	4-Wochen ^c	5	13,2	andere	8	21,1	Gesamt	38	100	
Vinorelbin Mono																							
Behandlungsschema	n	%																					
wöchentlich ^a	6	15,8																					
3-Wochen ^b	19	50																					
4-Wochen ^c	5	13,2																					
andere	8	21,1																					
Gesamt	38	100																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	Tabelle 6 - Behandlungsschema 1L - Gemcitabin Mono - CRISP-Register <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Gemitabin Mono</th></tr> <tr> <th>Behandlungsschema</th><th>n</th><th>%</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3-Wochen-Zyklus^d</td><td>14</td><td>36,9</td></tr> <tr> <td>4-Wochen-Zyklus^e</td><td>13</td><td>34,2</td></tr> <tr> <td>andere</td><td>11</td><td>28,9</td></tr> <tr> <td>Gesamt</td><td>38</td><td>100</td></tr> </tbody> </table> ^d 2 Behandlungen in einem Zyklus, ^e 3 Behandlungen in einem Zyklus Tabelle 7 - Behandlungsschema 1L - Vinorelbin Mono - Patienten ≥ 70 Jahre und ECOG ≥ 2 - CRISP-Register <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Vinorelbin Mono</th></tr> <tr> <th>Behandlungsschema</th><th>n</th><th>%</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3-Wochen^b</td><td>8</td><td>72,7</td></tr> <tr> <td>andere</td><td>3</td><td>27,3</td></tr> <tr> <td>Gesamt</td><td>11</td><td>100</td></tr> </tbody> </table>	Gemitabin Mono			Behandlungsschema	n	%	3-Wochen-Zyklus ^d	14	36,9	4-Wochen-Zyklus ^e	13	34,2	andere	11	28,9	Gesamt	38	100	Vinorelbin Mono			Behandlungsschema	n	%	3-Wochen ^b	8	72,7	andere	3	27,3	Gesamt	11	100	
Gemitabin Mono																																			
Behandlungsschema	n	%																																	
3-Wochen-Zyklus ^d	14	36,9																																	
4-Wochen-Zyklus ^e	13	34,2																																	
andere	11	28,9																																	
Gesamt	38	100																																	
Vinorelbin Mono																																			
Behandlungsschema	n	%																																	
3-Wochen ^b	8	72,7																																	
andere	3	27,3																																	
Gesamt	11	100																																	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	^b 2 Behandlungen in einem 21-Tage-Zyklus Tabelle 8 - Behandlungsschema 1L - Gemcitabin Mono - Patienten ≥ 70 Jahre und ECOG ≥ 2 - CRISP-Register <table data-bbox="495 694 1099 1160"> <tr> <th data-bbox="495 694 907 751">Gemitabin Mono</th><th colspan="2" data-bbox="907 694 987 751"></th></tr> <tr> <th data-bbox="495 751 907 809">Behandlungsschema</th><th data-bbox="907 751 987 809">n</th><th data-bbox="987 751 1099 809">%</th></tr> <tr> <td data-bbox="495 809 907 866">3-Wochen-Zyklus^d</td><td data-bbox="907 809 987 866">5</td><td data-bbox="987 809 1099 866">41,7</td></tr> <tr> <td data-bbox="495 866 907 924">4-Wochen-Zyklus^e</td><td data-bbox="907 866 987 924">3</td><td data-bbox="987 866 1099 924">25,0</td></tr> <tr> <td data-bbox="495 924 907 981">andere</td><td data-bbox="907 924 987 981">4</td><td data-bbox="987 924 1099 981">33,3</td></tr> <tr> <td data-bbox="495 981 907 1038">Gesamt</td><td data-bbox="907 981 987 1038">12</td><td data-bbox="987 981 1099 1038">100</td></tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="495 1038 1099 1096">^d 2 Behandlungen in einem Zyklus</td></tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="495 1096 1099 1153">^e 3 Behandlungen in einem Zyklus</td></tr> </table> Zusammengefasst erfolgt der Einsatz von Vinorelbin bzw. Gemcitabin in der klinischen Routine über die Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen hinaus auch in anderen Schemata und Dosierungen. Für diese Art der Anwendungen liegt Evidenz aus klinischen Studien vor.	Gemitabin Mono			Behandlungsschema	n	%	3-Wochen-Zyklus ^d	5	41,7	4-Wochen-Zyklus ^e	3	25,0	andere	4	33,3	Gesamt	12	100	^d 2 Behandlungen in einem Zyklus			^e 3 Behandlungen in einem Zyklus			
Gemitabin Mono																										
Behandlungsschema	n	%																								
3-Wochen-Zyklus ^d	5	41,7																								
4-Wochen-Zyklus ^e	3	25,0																								
andere	4	33,3																								
Gesamt	12	100																								
^d 2 Behandlungen in einem Zyklus																										
^e 3 Behandlungen in einem Zyklus																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit spiegeln die gewählten Dosierungsschemata aus dem Vergleichsarm der Studie IPSOS sowohl die Evidenz zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in der Erstlinientherapie aus den klinischen Studien zu älteren und/oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand wider und entsprechen zugleich dem klinischen Einsatz beider Substanzen. Aus Sicht von Roche erfolgte die Verabreichung von Vinorelbin und Gemcitabin in der IPSOS-Studie sowohl im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinie als auch gemäß dem deutschen Versorgungskontext. Vorgeschlagene Änderung: Da die Verabreichung der Vergleichstherapie in der IPSOS-Studie entsprechend dem deutschen Versorgungskontext erfolgte, sind die von Roche vorgelegten Daten für die Teilpopulation B (PD-L1 <50%) (Fragestellung 2) aus der IPSOS-Studie für die Nutzenbewertung geeignet und müssen bewertet werden.	
- I.8 -	2. Populationsbildung PD-L1 <50 % Die für Fragestellung 2 herangezogene Teilpopulation der IPSOS-Studie umfasst Patienten mit einer PD-L1-Expression <50% sowie Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status. Das IQWiG kritisiert in seiner Nutzenbewertung das Fehlen einer Begründung für die Angemessenheit dieses	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Zur Nutzenbewertung in der Patientenpopulation b) wird die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenführens. Nachfolgend wird die Rationale für dieses Vorgehen dargelegt. In der IPSOS waren gemäß Protokoll 10-15 Schnitte/Slides eines Tumorblocks für den Einschluss in die Studie ausreichend, die für die zentrale Testung des PD-L1-Status genutzt wurden (32). Basierend auf den Testergebnissen wurden die Patienten in die Gruppen „positiv“, „negativ“ und „unbekannt“ eingeteilt. Der Hauptgrund für einen unbekannten Status war unzureichendes Tumormaterial in den Proben zur Gewährleistung einer aussagekräftigen immunhistochemischen Analyse (33). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der vorliegenden Studienpopulation um ein morbides Patientenkollektiv handelt, das einen schlechten Allgemeinzustand und eine hohe Krankheitslast aufweist. Falls sich im Rahmen der initialen Befunderhebung der Zustand eines Patienten - beispielsweise während einer Bronchoskopie - massiv verschlechtert, ist es häufig gar nicht möglich, hinreichend verwertbares Biopsiematerial zu gewinnen und die Untersuchung wird abgebrochen. Auf eine erneute Befunderhebung wird speziell bei multimorbiden Patienten dann in der klinischen Routine verzichtet Die Daten aus dem deutschen CRISP-Register (Researchplattform Into molecular testing, treatment and outcome of NSCLC patients - Hauptprojekt NSCLC, palliativ) zeigen, dass in der realen Versorgung bei etwa einem Viertel	dargestellte Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen und Patientinnen und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus) des präspezifizierten finalen Datenschnitts vom 30. April 2022 herangezogen. [...]

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der NSCLC-Patienten "kein, unbekannt oder fehlender Test" dokumentiert ist (34). Im Vergleich dazu ist der Anteil von Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status in der IPSOS-Studie mit unter 9 % sehr gering. In der IPSOS-Studie wurden Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Status eingeschlossen. In anderen Erstlinienstudien im Anwendungsgebiet wurden Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status aufgrund Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen (35–41). Dies unterstreicht die besondere Relevanz der IPSOS-Studie für Fragestellungen, die reale Versorgungsbedingungen berücksichtigen. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie werden Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status wie Patienten mit einer PD-L1-Expression <50 % behandelt: Beide Patientengruppen erhalten bei einem schlechten Allgemeinzustand und eingeschränkter Therapiefähigkeit eine Monochemotherapie (1). Zudem legt Roche bereits im eingereichten Nutzendossier umfangreiche Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Expression (Trennpunkte PD-L1 <50% vs. unbekannt) vor. In keinem der Tests gab es Fälle mit qualitativer Interaktion. Insgesamt ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ein homogenes Bild und es liegen keine Effektmodifikationen vor.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da die therapeutische Konsequenz für Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status und für Patienten mit PD-L1 <50% identisch ist und keine Effektmodifikationen durch die PD-L1-Expression festgestellt wurden, ist die Zusammenführung dieser Patientengruppen in der Teilpopulation der IPSOS-Studie sachgerecht. In der Summe bildet die IPSOS-Studie den Versorgungskontext in Deutschland adäquat ab. Die Anzahl an Patienten mit unbekanntem Status ist in dem in die IPSOS-Studie rekrutierten Patientenkollektiv erwartbar und Atezolizumab bietet diesen Patienten, deren Zustand aussichtslos ist und denen es schlecht geht, eine mögliche wirksame Therapieoption. Vorgeschlagene Änderung: Für Roche ist die Eingruppierung der Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status in die Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression <50% sachgerecht und daher ist diese Teilpopulation gesamthaft für die Fragestellung 2 heranzuziehen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- II.13.-	3. Kommentar zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten Das IQWiG bemängelt in seiner Nutzenbewertung, dass die vorgelegte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV unterschätzt sein könnte. Als Begründung wird angeführt, dass Patienten, die in den Vorjahren in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert wurden und im betrachteten Jahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredierte, nicht in dem vorliegenden epidemiologischen Modell berücksichtigt wurden. Die Berechnung der Patientenzahlen im vorliegenden Dossier orientierte sich jedoch an den Tragenden Gründen früherer G-BA-Beschlüsse zu vergleichbaren Erstlinienverfahren, wie Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab (42–44). In den genannten Verfahren sind ebenfalls ausschließlich Patienten mit Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium im Einreichungsjahr des Dossiers enthalten. Das IQWiG hat zwar in seinen Nutzenbewertungen zu diesen Verfahren auf diesen Aspekt hingewiesen, jedoch akzeptierte der G-BA die gewählte Vorgehensweise in allen genannten Fällen. Damit entspricht aus der Sicht von Roche das vorliegende epidemiologische Modell dem vom G-BA akzeptierten	Aus den Tragenden Gründen, 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 2020 (56 690 Patientinnen und Patienten)¹² 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:

¹² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und etablierten Standard und gewährleistet ein konsistentes methodisches Vorgehen über mehrere Verfahren innerhalb derselben Behandlungslinie hinweg. Folglich bewertet Roche die vorgelegte Schätzung der Patienten in der GKV als plausibel und geeignet zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung. Vorgeschlagene Änderung: Die Berechnung ist sachgerecht	8. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %¹³ (41 723 bis 47 392 Patientinnen und Patienten). 9. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV¹⁴. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV¹⁵. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %¹⁶. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten. 10. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %¹³ 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 %, 1 129 bis 3 513

¹³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

¹⁴ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

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

¹⁶ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientinnen und Patienten)¹⁷ und ALK-Mutationen (2% bis 3,9%, 496 bis 1 373 Patientinnen und Patienten)¹⁸ (21 765 bis 28 887 Patientinnen und Patienten) 12. 10 %-30 % der Patientinnen und Patienten sind für eine platinhaltige Therapie ungeeignet (2 176 bis 8 666 Patientinnen und Patienten). 13. Bei 28,9%¹⁹ der Patientinnen und Patienten beträgt PD-L1-Expression $\geq$ 50% auf TC (629 bis 2 504 Patientinnen und Patienten) (PD-L1-Expression < 50% auf TC bei 1 547 bis 6 161 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 $\geq$ 50% auf TC 549 bis 2 185 Patientinnen und Patienten und für Tumoren mit PD-L1-Expression < 50% auf TC 1 350 bis 5 377 Patientinnen und Patienten.

¹⁷ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

¹⁸ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A22-31, Lorlatinib, 30.05.2022

¹⁹ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab, 25.10.2021

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Angehängte ergänzende Daten Im Rahmen der IPSOS-Studie wurde nach dem präspezifizierten finalen Datenschnitt (30.04.2022) ein zusätzlicher Datenschnitt durchgeführt, der hauptsächlich Aktualisierungen von 15 Patienten enthält, die bis zur Beendigung der Studie weiterhin mit Atezolizumab behandelt wurden. Dieser wurde zum "Last Patient Last Visit" (LPLV) (26. Oktober 2023) durchgeführt. Der entsprechende CSR mit Datum September 2024 lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung jedoch noch nicht vor, wurde allerdings bereits nachgereicht. Die dazugehörigen Auswertungen für die Teilpopulation B (PD-L1 <50%) (Fragestellung 2) werden daher nun aus Gründen der Transparenz im Anhang 4G dieser Stellungnahme dokumentiert (45). Der Datenschnitt zum LPLV war nicht präspezifiziert, wurde nicht mit den Zulassungsbehörden geteilt und ist rein deskriptiver Natur. Daher stellen die dargestellten Ergebnisse im Modul 4 des Dossiers (finaler Datenschnitt 30.04.2022) die für die Nutzenbewertung relevanten Daten dar. Die Ergebnisse und die inhaltlichen Aussagen der präspezifizierten Analyse werden durch das Update dahingehend bestätigt, dass sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Vinorelbin und Gemcitabin zeigt.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eine weitere Auswertung der Daten zum Zeitpunkt des Last Patient Last Visit vom 26. Oktober 2023 vor. Der pharmazeutische Unternehmer führt aus, dass diese Auswertung sowohl für den Endpunkt Gesamtüberleben als auch für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen hauptsächlich Aktualisierungen für 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm enthält, die bis zum Studienende weiterhin mit Atezolizumab behandelt wurden. Diese Datenaktualisierung wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie nicht präspezifiziert wurde. [...]

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020-007OL: Stand: März 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 09.08.2024].
2. TEVA GmbH. Fachinformation Gemcitabin-GRY® 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: November 2023. URL: <https://www.teva.de/assets/products/de/label/Gemcitabin-GRY%201000%20mg%20-%205.pdf?pzn=9003187> [aufgerufen am: 29.08.2024].
3. onkavis GmbH. Fachinformation Vinorelbin onkavis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013830> [aufgerufen am: 29.08.2024].
4. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Vinorelbin medac 20 mg / 30 mg / 80 mg Weichkapseln: Stand: Juni 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024099> [aufgerufen am: 29.08.2024].
5. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F et al. Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. JNCI: Journal of the National Cancer Institute; (Volume 95, Issue 5):362–72, 2003.
6. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. Oncologist; 6 Suppl 1:4–7, 2001. doi: 10.1634/theoncologist.6-suppl_1-4.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL: Stand: März 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 14.08.2024].
8. Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol; 18(13):2529–36, 2000. doi: 10.1200/JCO.2000.18.13.2529.
9. Camerini A, Morabito A, Montanino A, Bernabé R, Grossi F, Ramlau R et al. Metronomic oral vinorelbine in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer patients unfit for platinum-based chemotherapy: results of the randomized phase II Tempo Lung trial. ESMO Open; 6(2):100051, 2021. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100051.
10. Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. J Clin Oncol; 26(26):4253–60, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0672.

11. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol*; 24(22):3657–63, 2006. doi: 10.1200/JCO.2006.06.1044.
12. Dazzi C, Gamboni A, Delmonte A, Rosetti F, Verlicchi A, Papi M et al. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in the treatment of advanced NSCLC: A phase IV study. *JCO*; 35(15_suppl):e20676-e20676, 2017. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20676.
13. Karampeazis A, Vamvakas L, Agelidou A, Kentepozidis N, Chainis K, Chandrinou V et al. Docetaxel vs. vinorelbine in elderly patients with advanced non--small-cell lung cancer: a hellenic oncology research group randomized phase III study. *Clin Lung Cancer*; 12(3):155–60, 2011. doi: 10.1016/j.clcc.2011.03.015.
14. Paris A, Kosmidis, Konstantinos Syrigos, Haralambos P, Kalofonos, Meletios-Athanasios Dimopoulos, Dimos-Thenis Skarlos, Nicolas Pavlidis, Ioannis Boukovinas, Dimitrios Bafaloukos, Dimitrios Pectasides, Charalampos Bacoyiannis and George Fountzilas. Vinorelbine versus Paclitaxel for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and a Performance Status of 2. *Anticancer Res*; (32 (1)):175–81, 2012.
15. Chen Y-M, Tsai C-M, Fan W-C, Shih J-F, Liu S-H, Wu C-H et al. Phase II randomized trial of erlotinib or vinorelbine in chemonaive, advanced, non-small cell lung cancer patients aged 70 years or older. *J Thorac Oncol*; 7(2):412–8, 2012. doi: 10.1097/JTO.0b013e31823a39e8.
16. Hirsh V, Desjardins P, Needles BM, Rigas JR, Jahanzeb M, Nguyen L et al. Oral versus intravenous administration of vinorelbine as a single agent for the first-line treatment of metastatic nonsmall cell lung carcinoma (NSCLC): A randomized phase II trial. *Am J Clin Oncol*; 30(3):245–51, 2007. doi: 10.1097/01.coc.0000256103.21797.e5.
17. Mary E.R. O'Brien MD, FRCP. Randomized Phase III Trial Comparing Single-Agent Paclitaxel Poliglumex (CT-2103, PPX) with Single-Agent Gemcitabine or Vinorelbine for the Treatment of PS 2 Patients with Chemotherapy-Naïve Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*; Volume 3(7):728–34, 2008.
18. Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, Cinieri S, Viganò MG, Bianco R et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study. *Lung Cancer*; 81(1):77–83, 2013. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.04.008.
19. Comella P, Frasci G, Carnicelli P, Massidda B, Buzzi F, Filippelli G et al. Gemcitabine with either paclitaxel or vinorelbine vs paclitaxel or gemcitabine alone for elderly or unfit advanced non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer*; 91(3):489–97, 2004. doi: 10.1038/sj.bjc.6602011.
20. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, Kölbeck K, Dufmats M, Westberg R et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*; 23(33):8380–8, 2005. doi: 10.1200/JCO.2005.01.2781.
21. Morère J-F, Bréchet J-M, Westeel V, Gounant V, Lebeau B, Vaylet F et al. Randomized phase II trial of gefitinib or gemcitabine or docetaxel chemotherapy in patients with

- advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2 or 3 (IFCT-0301 study). *Lung Cancer*; 70(3):301–7, 2010. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.03.003.
22. Leong SS, Toh CK, Lim WT, Lin X, Tan SB, Poon D et al. A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly. *J Thorac Oncol*; 2(3):230–6, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e318031d06f.
 23. Gridelli C, Novello S, Zilembo N, Luciani A, Favaretto AG, Marinis F de et al. Phase II randomized study of vandetanib plus gemcitabine or gemcitabine plus placebo as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients. *J Thorac Oncol*; 9(5):733–7, 2014. doi: 10.1097/JTO.0000000000000120.
 24. Kusagaya H, Inui N, Karayama M, Nakamura Y, Kuroishi S, Yokomura K et al. Biweekly combination therapy with gemcitabine and carboplatin compared with gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, phase-II study. *Lung Cancer*; 77(3):550–5, 2012. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.05.106.
 25. Karampeazis A, Vamvakas L, Kotsakis A, Christophyllakis C, Kentepozidis N, Chandrinou V et al. Docetaxel plus gemcitabine versus gemcitabine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and use of a geriatric assessment: Lessons from a prematurely closed Hellenic Oncology Research Group randomized phase III study. *Journal of Geriatric Oncology*; 8(1):23–30, 2017. doi: 10.1016/j.jgo.2016.05.002.
 26. Anderson HE. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer*; (83):447–53, 2000.
 27. Cappuzzo F, Novello S, Marinis F de, Selvaggi G, Scagliotti GV, Barbieri F et al. A randomized phase II trial evaluating standard (50 mg/min) versus low (10 mg/min) infusion duration of gemcitabine as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer patients who are not eligible for platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer*; 52(3):319–25, 2006. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.03.004.
 28. Quoix E, Breton J-L, Ducloné A, Mennecier B, Depierre A, Lemarié E et al. First line chemotherapy with gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer elderly patients: a randomized phase II study of 3-week versus 4-week schedule. *Lung Cancer*; 47(3):405–12, 2005. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.08.012.
 29. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, Weynants P, Valcke YJ, Verresen DA et al. Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. *Ann Oncol*; 12(9):1221–30, 2001. doi: 10.1023/a:1012208711013.
 30. Michael M, White SC, Abdi E, Nott L, Clingan P, Zimet A et al. Multicenter randomized, open-label phase II trial of sequential erlotinib and gemcitabine compared with gemcitabine monotherapy as first-line therapy in elderly or ECOG PS two patients with advanced NSCLC. *Asia Pac J Clin Oncol*; 11(1):4–14, 2015. doi: 10.1111/ajco.12178.
 31. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)-Studien-gmbH, iOMEDICO. Special analysis: CRISP patients with first line VIN- or GEM mono-chemotherapy.

32. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol (MO29872) Version 8 - A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients With Treatment-Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIb Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable for Platinum-Containing Therapy: Stand: 09.05.2023; 2023.
33. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report, Study MO29872 (IPSOS) - A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy in patients with treatment naive advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who are deemed unsuitable for platinum-containing therapy. Report No. 1122003, July 2023: Stand: 27.07.2023; 2023.
34. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)-Studien-gmbH, iOMEDICO. CRISP_CRISP Satellite NSCLC Stage I-III.Quartalsreport_Q3/2024.
35. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 375(19):1823–33, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
36. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis F de et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 378(22):2078–92, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
37. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 379(21):2040–51, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
38. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*; 383(14):1328–39, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
39. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*; 41(6):1213–27, 2023. doi: 10.1200/JCO.22.00975.
40. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*; 28(11):2374–80, 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01977-y.
41. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 381(21):2020–31, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie): Stand: 20. Januar 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-705_TrG.pdf [aufgerufen am: 09.08.2024].

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 % auf TC oder ≥ 10 % auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie) [Stand: 19. November 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8040/2021-11-19_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-671_TrG.pdf [aufgerufen am: 09.08.2024].
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [vom 03. August 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf [aufgerufen am: 30.03.2022].
45. F. Hoffmann-La Roche Ltd. MO29872 Final CSR Report body 25 Sep 2024.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	21. Januar 2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®), Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1112
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden: AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Atezolizumab [Vorgangsnummer D-1112] im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small-cell lung cancer, NSCLC). (1) Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. (2) Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf den folgenden Sachverhalt: • Keine Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Daten aufgrund fehlender zulassungskonformer Gabe der Vergleichstherapie in der Studie IPSOS Das IQWiG bezieht sich in seiner Nutzenbewertung auf die Studie IPSOS, welche vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression < 50% auf Tumorzellen) eingereicht wurde. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) stellt für diese Fragestellung Gemcitabin als Monotherapie oder Vinorelbin als Monotherapie dar. Bei der Studie IPSOS handelt es sich um eine multizentrische, offene randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von Atezolizumab gegenüber Vinorelbin als Monotherapie oder Gemcitabin als Monotherapie. (1)	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Zu der Dosierung im Vergleichsarm Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen. [...]

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG zieht die Studie IPSOS in der Nutzenbewertung von Atezolizumab aufgrund einer nicht zulassungskonformen Behandlung im Vergleichsarm nicht heran, weshalb der Zusatznutzen laut Nutzenbewertung des IQWiGs nicht belegt ist. (1) Gemäß der Fachinformation wird Vinorelbin als Monotherapie im angegebenen Anwendungsgebiet am ersten Tag einer jeden Woche verabreicht. Bei intravenöser Anwendung beträgt die empfohlene Dosis 25–30 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Bei oraler Gabe wird eine Dosierung von 60 mg/m² KOF jede Woche an Tag 1 empfohlen, mit der Möglichkeit, nach den ersten drei Anwendungen die Dosis auf 80 mg/m² KOF zu erhöhen. (3,4) Im Rahmen der IPSOS-Studie wurde jedoch ab Version 3 des Studienprotokolls (Januar 2018) der Behandlungsrhythmus für Vinorelbin von einer wöchentlichen Verabreichung auf einen zyklischen Ansatz angepasst. Dieser sah entweder einen 21-tägigen Behandlungszyklus (Dosierung von 25-30 mg/m² KOF intravenös bzw. 60-80 mg/m² KOF peroral an Tag 1 und 8) oder 28-tägigen Behandlungszyklus (Dosierung von 25-30 mg/m² KOF intravenös bzw. 60-80 mg/m² KOF an Tag 1, 8 und 15) vor. (5) Laut des pU diene diese Anpassung dazu, die Verabreichung entsprechend relevanter lokaler Leitlinien zu berücksichtigen, da die Studie ein „Real-life setting“ widerspiegeln sollte. (5) Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird im Anwendungsgebiet im palliativen Setting eine zyklische intravenöse Behandlung mit 30 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zyklus empfohlen, übereinstimmend mit dem Vergleichsarm der Studie IPSOS für die Behandlung mit Vinorelbin. (6) Laut Fachinformation wird Gemcitabin im entsprechenden Anwendungsgebiet als Monotherapie in einem 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht, wobei die Dosierung an den Tagen 1, 8 und 15 jeweils 1000 mg/m² KOF beträgt. (7) In der IPSOS-Studie wurde Gemcitabin jedoch entweder in einem 21-tägigen Zyklus (an Tag 1 und 8) oder 28-tägigen Zyklus (an Tag 1, 8 und 15) und einer Dosierung von 1000-1250 mg/m² KOF verabreicht. Diese Änderung wurde ab Version 3 des Studienprotokolls im Januar 2018 eingeführt, wie bei Vinorelbin. (5) Gemäß der Leitlinie der DGHO wird im Anwendungsgebiet im palliativen Setting eine zyklische intravenöse Behandlung mit 1150-1250 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus empfohlen, übereinstimmend mit dem Vergleichsarm der Studie IPSOS für die Behandlung mit Gemcitabin. (6) Lokale Leitlinien, wie etwa die Leitlinie der DGHO, dienen Ärzten als wichtige Orientierungshilfe und spielen daher eine zentrale Rolle bei Therapieentscheidungen in Deutschland. AbbVie vertritt die Auffassung, dass die Therapieoptionen im Vergleichsarm grundsätzlich gemäß der Zulassung verabreicht werden sollten. Jedoch sollte in bestimmten Versorgungssituationen unter Berücksichtigung lokaler Leitlinien und Praxisempfehlungen, etwa der Empfehlungen der DGHO, eine sachlich begründete Abweichung der Studiendosierung gegenüber den Empfehlungen aus der	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fachinformation nachvollziehbar sein bzw. im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht zu einer Ablehnung der gesamten Studie führen. Abkürzungen: DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH & Co. KG: Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft; KOF: Körperoberfläche; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small-cell lung cancer); pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Version 1.0, Stand 02.01.2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8026/2024-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-1112.pdf. [Zugriffsdatum: 6. Januar 2025].
2. Roche Pharma AG. Tecentriq® 840 mg/1200 mg, Stand der Information September 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700/tecentriq-r-840-mg-1-200-mg>. [Zugriffsdatum: 6. Januar 2025].
3. Onkovis. Vinorelbin onkovis 10 mg/ml, Stand der Information Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/013830/vinorelbin-onkovis-10-mg-ml>. [Zugriffsdatum: 7. Januar 2025].
4. Medac. Vinorelbin medac 20 mg / 30 mg / 80 mg Weichkapseln, Stand der Information Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024099/vinorelbin-medac-20-mg-30-mg-80-mg-weichkapseln>. [Zugriffsdatum: 7. Januar 2025].
5. Roche Pharma AG. 2024_09_20_Modul4A_Atezolizumab Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8024/2024_09_20_Modul4A_Atezolizumab.pdf. [Zugriffsdatum: 7. Januar 2025].
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – medikamentöse Tumorthherapie — Onkopedia, Stand der Information April 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc-medikamentoesse-tumorthherapie/@@guideline/html/index.html#ID0ETVAI>. [Zugriffsdatum: 7. Januar 2025].
7. Teva. Fachinformation: Gemcitabin-GRY®1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information November 2023. Verfügbar unter: <https://www.teva.de/assets/products/de/label/Gemcitabin-GRY%201000%20mg%20-%205.pdf?pzn=9003187>. [Zugriffsdatum: 7. Januar 2025].

5.3 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	22.01.1015
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®) Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), Erstlinie Vorgangsnummer: 2024-10-01-D-1112
Stellungnahme von	<i>Regeneron GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02. Januar 2025 wurde im Rahmen des Verfahrens zur Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO für den Wirkstoff Atezolizumab (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC], Erstlinie) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1112; Projekt: A24-97). 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.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt I 4.1.2, Seite I. 21 ff.	<u>Bewertung des IQWiG</u> Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen Der G-BA hat für die vom IQWiG in Fragestellung 2 bearbeitete Teilpopulation b) <i>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie</i> folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie bestimmt: • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest, dass Vinorelbin und Gemcitabin im Vergleichsarm der Studie IPSOS nicht zulassungskonform dosiert wurden. So wird Vinorelbin als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation einmal wöchentlich gegeben. In der Studie IPSOS wurde – bezogen auf die Gesamtpopulation – die Mehrheit der Patienten, die Vinorelbin	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Zu der Dosierung im Vergleichsarm Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen. [...]

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhielten, in einem 21-tägigen bzw. 28-tägigen Zyklus behandelt, und zwar jeweils mit einer Woche Pause am Ende des Zyklus. Gemcitabin als Monotherapie wird gemäß Fachinformation an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus und einer Dosis von 1.000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) gegeben. In der Studie IPSOS war dagegen eine abweichende Dosisspanne von 1.000 – 1.250 mg/m² KOF vorgesehen. Die Behandlung erfolgte abweichend von der Fachinformation in einem 21-tägigen Zyklus (Dosierung an Tag 1 und 8) bzw. in einem 28-tägigen Zyklus (Dosierung an Tag 1, 8 und 21). Das IQWiG merkt an, dass nicht auszuschließen sei, „dass bei der betrachteten fragilen Patientenpopulation (reduzierter Allgemeinzustand [ECOG-PS ≥ 2] und / oder hohes Alter [> 70 Jahre] und / oder Komorbiditäten) für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine niedrigere Dosierungsfrequenz als die wöchentliche Gabe besser verträglich ist“ (S. I.23). Nach Aussage des IQWiG findet sich in den Studienunterlagen allerdings keine Begründung für die abweichende Dosisfrequenz (Gemcitabin, Vinorelbin) bzw. Dosishöhe (Gemcitabin). Auch geben laut IQWiG weder die aktuelle S3-Leitlinie noch die NCCN-Leitlinie	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechende Empfehlungen vor. Das IQWiG zieht die Studie daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens heran. <u>Stellungnahme</u> Regeneron begrüßt den Ansatz des IQWiG, neben den Fachinformationen der im Vergleichsarm eingesetzten Arzneimittel auch die Studienunterlagen sowie aktuelle Leitlinien zur Bewertung der Eignung des verwendeten Dosierungsschemas heranzuziehen. So ist es aus Sicht von Regeneron grundsätzlich und insbesondere bei fragilen Patientenpopulationen wie den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendig und sinnvoll, alle relevanten Quellen zur Bewertung und Einordnung des Studiendesigns zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend.

5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentriq®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I 4.1.2, S. 1.23 Z. 11 - 13 und S. 1.24 Z. 7 - 12	Anmerkung: <i>„Insgesamt wurden mindestens 82 % (121 von 147) der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms in der Studie nicht entsprechend der jeweiligen Zulassung von Vinorelbin bzw. Gemcitabin behandelt.“</i> <i>[...] „Insgesamt wurde ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie IPSOS nicht zulassungskonform behandelt. Die im Vergleichsarm durchgeführte systematische Abweichung von der Zulassung hat einen relevanten Einfluss auf alle Endpunkte (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen). Der Effekt auf die Endpunkte ist nicht abschätzbar. Somit werden die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG sollte die IPSOS Studie zur Nutzenbewertung der Subpopulation 2 heranziehen. <u>Begründung:</u> Für die Subpopulation 2 der erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), für	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Zu der Dosierung im Vergleichsarm Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen. [...]

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist und die eine PD-L1-Expression < 50 % auf den Tumorzellen haben, legt der pharmazeutische Unternehmer die IPSOS Studie zum Vergleich von Atezolizumab mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) Vinorelbin oder Gemcitabin vor. Das IQWiG argumentiert in seiner Nutzenbewertung, dass für die im Vergleichsarm eingesetzten Monotherapien Vinorelbin und Gemcitabin keine zulassungskonforme Gabe erfolgte. Dabei erwähnt das IQWiG aber auch, dass es sich bei der betrachteten Patientenpopulation um eine fragile Population handelt, weshalb für einen Teil der Patient:innen eine niedrigere Dosisfrequenz als die wöchentliche Gabe aufgrund besserer Verträglichkeit in Frage kommen kann. Gemäß Fachinformation beträgt die Dosis für die intravenöse (i.v.) Gabe von Vinorelbin 25 bis 30 mg/m² Körperoberfläche (KOF) einmal wöchentlich (1). Bei der oralen Gabe (p.o.) werden für die ersten drei Anwendungen 60 mg/m² KOF einmal wöchentlich und eine Erhöhung auf 80 mg/m² nach der dritten Anwendung empfohlen (2). Die Gabe von Gemcitabin erfolgt laut Fachinformation als 30-minütige i.v. Infusion mit einer Dosis von 1.000 mg/m² KOF (3). Diese	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	soll in einem 4-Wochen-Zyklus, welcher aus einer wöchentlichen Gabe für einen Zeitraum von drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause, besteht, erfolgen. Gemäß S3-Leitlinie können bei einem älteren, multimorbiden Patientenkollektiv, wie es in der IPSOS Studie der Fall ist, Chemotherapeutika aufgrund ihrer schlechteren Verträglichkeit häufig nicht so hoch dosiert werden oder die Therapie muss pausiert werden (4). In der IPSOS Studie erfolgte die Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin mit der Begründung, dass diese zum Zeitpunkt der Studienplanung als am besten untersucht galten und die einzigen zugelassenen Erstlinien-Monotherapien waren, die von mehreren Behandlungsrichtlinien für ältere Patient:innen und solche mit ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 2 empfohlen wurden (5-7). Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers erfolgt die Gabe von Vinorelbin und Gemcitabin gemäß relevanter lokaler Leitlinien und den Angaben der Fachinformation. Die Monochemotherapie im Kontrollarm erfolgte nach Wahl des Prüfarztes oder der Prüfarztin entweder mit Vinorelbin oder Gemcitabin bis zur Krankheitsprogression. Da der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier angibt, dass die Gabe von Gemcitabin in der IPSOS Studie mit einer Dosis von 1.000 bis 1.250	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mg/m² KOF in 28-tägigen Zyklen (wöchentliche Dosis, gefolgt von einer Woche Pause) erfolgen kann, entspricht die in der Studie erfolgte Anwendung den Angaben in der Fachinformation. Die Gabe von Vinorelbin konnte in der IPSOS Studie in einem 21- oder 28-Tage-Zyklus erfolgen (i.v.: 25 bis 30 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 in einem 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 in einem 28-Tage-Zyklus; p.o.: 60 bis 80 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 in einem 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 in einem 28-Tage-Zyklus). Da es sich bei der Patientenpopulation der Studie um fragile, multimorbide Patient:innen handelt, u.a. mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 bis 3) oder höherem Alter (>70 Jahre), kann eine niedrigere Dosisfrequenz mit einer besseren Verträglichkeit begründet werden. Somit kann die IPSOS Studie vollständig für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	
I 4.1, S. 1.17, Z. 27 - 36	Anmerkung: „Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für Fragestellung 2 keine relevante RCT für den direkten Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.“	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Zur Nutzenbewertung in der Patientenpopulation b) wird die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die IPSOS Studie sollte für die Nutzenbewertung der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patient:innen, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist, mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen, herangezogen werden und die Ergebnisse, welche in allen vier Dimensionen signifikante Vorteile von Atezolizumab im Vergleich zur ZVT Vinorelbin oder Gemcitabin zeigen, sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. <u>Begründung:</u> Die adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit geringem Verzerrungspotenzial, hoher Studienqualität und Aussagesicherheit der Ergebnisse erlaubt einen Nachweis über den Zusatznutzen. Die Ergebnisse der Zulassungspopulation B (Patient:innen mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen) der Studie IPSOS zeigen für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit einen Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zur ZVT.	Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen und Patientinnen und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus) des präspezifizierten finalen Datenschnitts vom 30. April 2022 herangezogen. [...]

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insbesondere zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]), indem das mediane Gesamtüberleben durch Atezolizumab klinisch relevant um 2,2 Monate verlängert wurde. In der Dimension Morbidität zeigt sich für den Endpunkt der Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,19; 0,95]). Auch für die Items „Verstopfung“ (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,95]) und „Diarrhö“ (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,31; 0,85]) des EORTC QLQ-C30 sowie für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 beim Symptom Alopezie (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,23; 0,65]) konnten statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Atezolizumab gezeigt werden. In Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte anhand des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil für die emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,93]) gezeigt werden und auch das Nebenwirkungsprofil war unter Atezolizumab deutlich besser. Auch in der untersuchten fragilen Patientenpopulation entsprachen die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) dem bekannten	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicherheitsprofil von Atezolizumab und traten insgesamt signifikant später auf als unter Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,41; 0,67]). Da die Ergebnisse der IPSOS Studie zeigen, dass Patient:innen, die nicht für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind, unabhängig vom PD-L1-Status von einer Monotherapie mit Atezolizumab profitieren können, hat auch die S3-Leitlinie bereits vor der Zulassung eine Empfehlung für eine Monotherapie mit Atezolizumab zur Behandlung von NSCLC-Patient:innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder ältere Patient:innen ≥70 Jahre zur Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status ausgesprochen (4).	

Literaturverzeichnis

1. Pierre Fabre Pharma 2024a. NAVELBINE 10 mg/1 ml - 50 mg/5 ml [online]. URL: www.fachinfo.de [Abgerufen am: 10.01.2025]
2. Pierre Fabre Pharma 2024b. NAVELBINE 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln [online]. URL: www.fachinfo.de [Abgerufen am: 10.01.2025]
3. Hexal 2023. Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51015018_SPC_IT.pdf [Abgerufen am: 10.01.2025]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2024. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [Abgerufen am: 10.01.2025]
5. Lee SM, Schulz C, Prabhash K , et al. 2023. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37423228/> [Abgerufen am: 17.01.2025]
6. Reck M, Popat S, Reinmuth N , et al. 2014. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25115305/> [Abgerufen am: 17.01.2025]
7. Su C, Zhou F, Shen J , et al. 2017. Treatment of elderly patients or patients who are performance status 2 (PS2) with advanced Non-Small Cell Lung Cancer without epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocations - Still a daily challenge. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763691/> [Abgerufen am: 17.01.2025]

5.5 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	22.01.2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq® IQWiG-Bericht – Nr. 1906 Projekt: A24-97 Version: 1.0 Stand: 19.12.2024 Veröffentlichung: 02.01.2025
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Atezolizumab nach § 35a SGB V (2024-10-01-D-1112) für die Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, bei erwachsenen Patient:innen, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind nehmen. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen: - Therapeutischer Bedarf	
Lungenkrebs zählt zu den Tumorarten mit einer oft ungünstigen Prognose (1). Diese Prognose wird unter anderem beeinflusst durch das Stadium des Krebses, den molekularen Subtyp, die histologischen Merkmale, das Geschlecht sowie den allgemeinen Gesundheitszustand und das Vorhandensein von Begleiterkrankungen (2). Bei über der Hälfte der neu diagnostizierten Fälle von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) sind bei der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vorhanden, was dem Stadium IV entspricht (3). Die Hälfte aller NSCLC-Diagnosen wird bei Personen über 70 Jahren gestellt (3). Dieses Anwendungsgebiet bezieht sich ausschließlich auf Patient:innen, die aufgrund einer spezifischen Kombination von Begleiterkrankungen, fortgeschrittenem Alter und/oder einem verminderten allgemeinen Gesundheitszustand nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Für Patient:innen, die aufgrund ihrer Krebserkrankung eine aktive onkologische Behandlung benötigen und einen Behandlungswunsch äußern, aber von den behandelnden Ärzt:innen als nicht vollständig therapiefähig eingeschätzt	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden, sind die verfügbaren Therapieoptionen erheblich eingeschränkt. Für Patient:innen mit einer niedrigen oder fehlenden PD-L1-Expression (PD-L1 < 50 %), ECOG $\geq$ 2 und wesentlichen Komorbiditäten, die eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, steht gemäß Leitlinie nur eine Monotherapie mit einem Drittgenerationschemotherapeutikum zur Verfügung (2). Somit bedarf es insbesondere in diesem Kollektiv nach wie vor weitere effektiven Behandlungsoptionen mit gutem Verträglichkeitsprofil.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI) ZfKZ. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) ICD-10 C33–C3. 2022. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html], Accessed.
2. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion Version 3.0. 2024.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). 2023.

5.6 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	23. Januar 2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie), Nr. 1906, A24-97, Version 1.0, Stand: 19.12.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung PD-L1 (programmed death-ligand 1) kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und zur Inhibierung der antitumoralen Immunantwort im Mikromilieu des Tumors beitragen. Bindet PD-L1 an die Rezeptoren PD-1 und B7.1 auf T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen, wird die zytotoxische T-Zell-Aktivität, die T-Zell-Proliferation und die Zytokin-Produktion unterdrückt. Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1(IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben, wobei die antitumorale Immunantwort reaktiviert wird, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird. Atezolizumab hat keinen Einfluss auf die PD-L2/PD-1-Interaktion, sodass die PD-L2/PD-1-vermittelten inhibitorischen Signale fortbestehen (1). Atezolizumab ist, unter anderem, zugelassen als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. Das vorliegende Verfahren der frühen Nutzenbewertung soll den Zusatznutzen in dieser Indikation prüfen.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th><th>Indikation^a</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^{b,c}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist</td></tr> <tr> <td>1</td><td> - mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % auf Tumorzellen </td><td> - Pembrolizumab als Monotherapie oder - Cemiplimab als Monotherapie </td></tr> <tr> <td>2</td><td> - mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen </td><td> - Gemcitabin als Monotherapie oder - Vinorelbin als Monotherapie </td></tr> </tbody> </table> a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Atezolizumab als Monotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht	Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b,c}	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist			1	mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % auf Tumorzellen	- Pembrolizumab als Monotherapie oder - Cemiplimab als Monotherapie	2	mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen	- Gemcitabin als Monotherapie oder - Vinorelbin als Monotherapie	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] <u>Zu der Dosierung im Vergleichsarm</u> Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen. [...]
Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b,c}												
Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist														
1	mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % auf Tumorzellen	- Pembrolizumab als Monotherapie oder - Cemiplimab als Monotherapie												
2	mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen	- Gemcitabin als Monotherapie oder - Vinorelbin als Monotherapie												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1 Die AkdÄ stimmt der ZVT zu. Allerdings handelt es sich bei der hier untersuchten Patientenpopulation um eine besonders fragile und vulnerable Population, so dass aus klinischer Sicht Abweichungen von den zugelassen Therapieschemata, im Sinne einer individuellen Therapie, akzeptiert werden müssen. Weiterhin ist eine genaue Abgrenzung dieser Patienten schwierig.	
	<u>Verfügbare Daten</u> <u>Fragestellung 1</u> Für Fragestellung 1 wurden keine geeigneten Daten eingereicht, somit ist ein Zusatznutzen für Atezolizumab hierfür nicht belegt. <u>Fragestellung 2</u> Für Fragestellung 2 wurden Daten der IPSOS-Studie eingereicht (2). Es handelt sich um eine zulassungsrelevante, multizentrische, multinationale, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte klinische Studie der Phase III zum Vergleich von Atezolizumab mit Vinblastin oder Gemcitabin bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC Stadium IIB bis IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation. Es wurden insgesamt 453 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf Atezolizumab (N = 302) oder einer der beiden	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] <u>Zu der Dosierung im Vergleichsarm</u> Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Monochemotherapien Vinorelbin bzw. Gemcitabin (N = 151) randomisiert. Das offene Studiendesign ist mit einem hohen Verzerrungspotenzial vergesellschaftet. Der primäre Endpunkt der Studie IPSOS war das Gesamtüberleben (overall survival, OS). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur eine Teilpopulation der Studie relevant, nämlich diejenigen Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Therapie nicht in Frage kamen. Dies wurde wie folgt operationalisiert: Patientinnen und Patienten • 80 Jahre oder • ECOG-PS 3 oder • ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder • ≥ 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten Somit ergab sich eine Teilpopulation von insgesamt 344 Patientinnen und Patienten, wovon 229 Atezolizumab und 115 Vinorelbin oder Gemcitabin erhielten. Allerdings wurden in diese Population auch Patientinnen und Patienten mit unbekanntem PD-L1-Status eingeschlossen. Diese hätten jedoch ausgeschlossen werden müssen.	angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen. [...] <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie IPSOS operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin oder Vinorelbin, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird. <u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie IPSOS operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Laut der Originalpublikation der Studie (2) wurde die Chemotherapie im Vergleichsarm in der lokal zugelassenen Dosis verabreicht. Allerdings fehlen genaue Angaben, was problematisch ist. Für Vinorelbin wurden Zyklen von 21 bzw. 28 Tagen verabreicht, die jeweils eine behandlungsfreie Woche am jeweiligen Zyklusende beinhalteten, und nicht dem in der deutschen Fachinformation empfohlenen wöchentlichen Dosierungsschema entsprechen (3). Auch ist unklar, inwieweit bei dem zyklischen Behandlungsschema die laut Fachinformation für die orale Gabe bestehende Vorgabe einer Dosierung von 60 mg/m² Körperoberfläche (KOF) für die ersten drei Anwendungen und 80 mg/m² KOF für die nachfolgenden Anwendungen vorgesehen waren. Für Gemcitabin ist laut Fachinformation für die Monotherapie ein 28-tägiger Behandlungszyklus (Dosierung an Tag 1, 8 und 15) mit 1000 mg/m² KOF zugelassen (4). Allerdings wurden in der IPSOS-Studie auch 1250 mg/m² verabreicht, die in Deutschland nur für die Kombinationstherapie zugelassen sind. Ferner wurden für Gemcitabin auch 21-tägige Zyklen verabreicht. Wie viele Patientinnen und Patienten von diesen Abweichungen betroffen waren, ist unklar. Aufgrund dieser Abweichung sieht das IQWiG eine nicht zulassungskonforme Therapie im Vergleichsarm und bezeichnet	RECIST-Kriterien Version 1.1 durch die Prüferinnen und Prüfer. Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. <i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)</i> Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben. Aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sowie unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen, können die Ergebnisse zu den

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	somit aus formalen Gründen die Daten als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab. Die Kritik des IQWiG an der nicht zulassungskonformen Umsetzung der ZVT ist grundsätzlich berechtigt. Allerdings waren die Abweichungen nicht so groß, dass die vorliegenden Daten dadurch vollständig wertlos würden: Eine Dosisanpassung von z. B. oralem Vinorelbin in Form einer Pause zum Wiederbeginn ist nach Zulassung vorgesehen, sodass gänzlich andere Dosierungen als die praktisch bei vielen Patientinnen und Patienten von vornherein geplante Pause auch bei genauer Beachtung der Fachinformation nicht zu erwarten waren. Außerdem ist die zyklische Gabe von Vinorelbin in 21-Tage-Zyklen seit der ELVIS-Studie (5) weit verbreitet. Bei Gemcitabin liegt die Wochendosis von einer 1000 mg Gabe an drei von vier Wochen und 1250 mg an zwei von drei Wochen sehr nah beieinander. Individuelle Dosisanpassungen werden in der Praxis ohnehin vorgenommen. Insgesamt kann somit nicht vermutet werden, dass die von den Zulassungen abweichenden Dosierungen angesichts der stark schwankenden individuellen Verträglichkeit zu einer erheblichen systematischen Untertherapie oder Übertherapie geführt hätten. Es ist für keine der Chemotherapien eine enge Dosis-Wirkungs-Beziehung dokumentiert und damit keine Beeinflussung der Endpunkte zu erwarten. Daher ist die Studie zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet.	patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretiert werden und sind damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet. <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EQ-5D VAS erhoben. Aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sowie unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen, können die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretiert werden und sind damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet. <u>Lebensqualität</u> <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</i> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sowie unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen, können die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretiert werden und sind damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet. [...]

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Unklarheiten in der Therapie im Vergleichsarm erhöhen tatsächlich das Verzerrungspotenzial. Jedoch ist es aus klinischer Sicht dennoch möglich und nötig diese Daten zu betrachten, insbesondere den primären Endpunkt, welcher auch ausschlaggebend für diese frühe Nutzenbewertung ist. Primärer Endpunkt: OS <u>Medianes Überleben in Monaten</u> Atezolizumab 10,2 vs. Chemotherapie 8,0 (Hazard Ratio [HR] 0,76; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,59–0,96; p = 0,053) <u>2-Jahres Überleben</u> Atezolizumab 22,3 % (51/229) vs. Chemotherapie 9,6 % (11/115) (HR 0,45; 95 % CI 0,41–0,49; p < 0,0001) Für die Mortalität haben wir somit einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Atezolizumab, auch wenn der Unterschied im medianen OS gering ist. Offensichtlich profitieren einige Patienten von Atezolizumab, wie die Verdopplung des 2-Jahres Überlebens demonstriert. Für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ergaben sich für Atezolizumab insgesamt keine wegweisenden Vorteile gegenüber der ZVT.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Für Fragestellung 1 wurden keine geeigneten Daten eingereicht, somit ist ein Zusatznutzen für Atezolizumab hierfür nicht belegt. Für Fragestellung 2 hat das IQWiG aus formalen Gründen einen Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt angesehen, da es die angewendeten Therapieschemata für Vinorelbin und Gemcitabin in der IPSOS-Studie als nicht von der Zulassung gedeckt sah. Für das inhomogene und vulnerable Kollektiv der IPSOS-Studie ist jedoch eine patientenindividuelle Therapie angezeigt, was eine niedrigere Dosisintensität erfordern kann. In der IPSOS-Studie wurden 16 verschiedene Dosierungsschemata vorgegeben, acht von diesen bewirken eine niedrigere Dosisintensität als in der Zulassung angegeben. Die Option, in der Studie patientenindividuell auch diese definierten aber nicht formal zugelassenen Dosierungen anzuwenden, ist aus klinischer Sicht gerechtfertigt. Aus Sicht der AkdÄ ist die Position des IQWiG zwar verständlich, aber diese wird der klinischen Realität nicht gerecht. Aus diesem Grund ist es besonders unglücklich, dass keine Betrachtung der klinischen Daten durch das IQWiG stattgefunden hat. Die Verlängerung des OS ist signifikant und deutet auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab in dieser Fragestellung hin. Aus Sicht der AkdÄ kann hier eine Ausnahmesituation attestiert und daher ein Zusatznutzen zuerkannt werden. Aufgrund des Vorhandenseins nur einer Studie, mit	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie [...] <u>Zu der Dosierung im Vergleichsarm</u> Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen. [...]

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erheblichen methodischen Schwächen, besteht die Wahrscheinlichkeit des Ausmaßes allenfalls in einem Anhaltspunkt. Aufgrund des statistisch signifikanten, wenn auch geringen, Vorteils im OS, ist aus Sicht der AkdÄ für Fragestellung 2 ein geringer Zusatznutzen für Atezolizumab im Vergleich zur ZVT gerechtfertigt. Interessanterweise, wie auch in der Originalpublikation diskutiert (2), war in der IPSOS-Studie die Höhe der PD-L1-Expression nicht mit dem OS assoziiert. Dies steht in Kontrast zu früheren Studien mit Atezolizumab im Vergleich zu Chemotherapie in der Zweitlinie (6) und in der Erstlinie (7).	
	<u>Fazit</u> Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist und mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % auf Tumorzellen (Fragestellung 1) ist, aus Sicht der AkdÄ, ein Zusatznutzen für Atezolizumab im Vergleich zur ZVT nicht belegt. Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist und mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf Tumorzellen (Fragestellung 2) besteht, aus	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicht der AkdÄ, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Atezolizumab im Vergleich zur ZVT.	

Literaturverzeichnis

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation "Tecentriq® 840 mg/1200 mg". Stand: August; 2024.
2. Lee SM, Schulz C, Prabhaskar K, Kowalski D, Szczesna A, Han B et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet* (London, England) 2023; 402(10400):451–63. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00774-2.
3. onkovis GmbH. Fachinformation "Vinorelbine onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni; 2023.
4. Accord Healthcare B.V. Fachinformation "Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Dezember; 2022.
5. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *Oncologist* 2001; 6 Suppl 1:4–7. doi: 10.1634/theoncologist.6-suppl_1-4.
6. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2017; 389(10066):255–65. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
7. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383(14):1328–39. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2025 eine Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Atezolizumab ist unter anderem zugelassen für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht infrage kommt und deren Tumor keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweist. Der G-BA unterteilt in Patient:innen mit einer PD-L1-Expression A) $\geq 50\%$ auf Tumorzellen, sowie B) $< 50\%$ auf Tumorzellen. Für Patientengruppe A) legt der G-BA Pembrolizumab als Monotherapie oder Cemiplimab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für Patientengruppe B) stellt Gemcitabin als Monotherapie oder Vinorelbin als Monotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. In beiden Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht für Patientengruppe B) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme BMS

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentriq® NSCLC Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1112
Stellungnahme von	<i>Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstrasse 29</i> <i>80636 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Atezolizumab / Tecentriq® ist seit dem 26.08.2024 zugelassen als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 02.01.2025 die Veröffentlichung der überarbeiteten Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Nutzenbewertung von Atezolizumab Stellung zu nehmen. Da BMS ebenfalls Arzneimittel im Anwendungsgebiet NSCLC vertreibt, betrifft die Nutzenbewertung von Atezolizumab auch BMS. Im Folgenden nimmt BMS Stellung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Kontrollarm der IPSOS-Studie.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
<u>Zulassungskonforme Behandlung im Kontrollarm:</u> In seiner Nutzenbewertung kritisiert das IQWiG, dass mindestens 82 % (121 von 147) der Patienten des Vergleichsarms in der IPSOS-Studie nicht entsprechend der jeweiligen Zulassung von Vinorelbin bzw. Gemcitabin behandelt wurden und dass diese Abweichung einen relevanten Einfluss auf alle Endpunkte hat. Aus Sicht des IQWiG liegt somit keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vor.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] <u>Zu der Dosierung im Vergleichsarm</u> Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Anmerkungen von BMS:</u> Das pharmazeutische Unternehmen gibt an, dass die Verabreichung von Vinorelbin bzw. Gemcitabin gemäß lokalen Leitlinien erfolgt ist. Dieses Vorgehen ist bei internationalen multizentrischen Studien Standard. Die Studie IPSOS sollte daher zur Nutzenbewertung für das vorliegende Verfahren berücksichtigt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> keine	Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen. [...]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

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

Literaturverzeichnis

1. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung von Atezolizumab am 21. November 2022:
https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-849/2022-11-21_Wortprotokoll_Atezolizumab_D-828.pdf (zuletzt zugegriffen am 24.1.2025)
2. Stellungnahme der DGHO zu Atezolizumab vom 7. November 2022:
<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/atezolizumab/atezolizumab-aio-dgho-dgp-nsclc-stellungnahme-20221107.pdf/view> (zuletzt zugegriffen am 24.1.2025)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Literatur:

5.9 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP

Datum	23. Januar 2025
Stellungnahme zu	Alectinib (fortgeschritten/metastasiert, Erstlinie)
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 Diese frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Atezolizumab ist jetzt zugelassen als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.), die nicht eine Platin-basierte Therapie geeignet sind. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> <tr> <td>PD-L1$\geq$50%</td><td>Cemiplimab oder Pembrolizumab</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>PD-L1<50%</td><td>Gemcitabin oder Vinorelbin</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> Unsere Anmerkungen sind: Bei Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC in reduziertem Allgemeinzustand, die nicht für eine multimodale Therapie und nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	PD-L1 $\geq$ 50%	Cemiplimab oder Pembrolizumab	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	PD-L1<50%	Gemcitabin oder Vinorelbin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
PD-L1 $\geq$ 50%	Cemiplimab oder Pembrolizumab	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																								
PD-L1<50%	Gemcitabin oder Vinorelbin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geeignet sind, ist eine Monochemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Ein indirekter Vergleich gegenüber Cemiplimab oder Pembrolizumab ist formal aufgrund der Zulassung möglich, aber aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien nur sehr eingeschränkt verwertbar. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist IPSOS, eine randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab versus Chemotherapie (Gemcitabin oder Vinorelbin). • Die Therapie mit Atezolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zu einer Verdopplung der Überlebensrate nach 2 Jahren. • Die Rate Therapie-assoziiertes, schwerer unerwünschter Ereignisse lag in den publizierten Daten der Gesamtpopulation mit wurde im Atezolizumab-Arm mit 16% niedriger als im Chemotherapie-Arm mit 33%. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Atezolizumab bei 14,9%, im Kontrollarm bei 15,0%. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Chemotherapie + Atezolizumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch). • Atezolizumab wird in dieser Indikation nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt. Atezolizumab ist eine weitere, wirksame Substanz in der Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC, die nicht für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind.	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wird heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [1-3].	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Früherer Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem NSCLC, die nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind, war eine Monochemotherapie, z. B. mit Gemcitabin [4, 5], Vinorelbin, Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom [6] oder Docetaxel [7]. Die supportive Behandlung erfolgt Symptom-orientiert.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung

Eine weitere Option bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf den Tumorzellen ist der Einsatz von Cemiplimab oder von Pembrolizumab als Monotherapie.

Daten zum Einsatz von Atezolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Platin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Monotherapie mit Atezolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC, die nicht für Platin-basierte Therapie geeignet sind

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (HR ⁵)	PFÜ ³ (HR ⁵)	ÜL ⁴ (HR ⁵)
IPSOS [8]	NSCLC, Stadien IIIB – IV, alle	Gemcitabin oder Vinorelbin	Atezolizumab	451			9,2 vs 10,3 ⁶ 0,78 ⁷ p = 0,028
IPSOS [8], Dossier	NSCLC, Stadien IIIB – IV, Zulassung ⁵	Gemcitabin oder Vinorelbin	Atezolizumab	344	10,8 vs 18,9 ⁶ p = 0,0896	4,2 vs 4,2 0,86 n. s. ⁸	8,0 vs 10,2 0,76 p = 0,0253

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Ansprechrte, in %; ³ PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit;

⁵ HR - Hazard Ratio; ⁶ nicht für multimodale und nicht für Platin-basierte Therapie geeignet; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend dem aktuellen Therapiestandard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Empfohlen wird auch der Einsatz von Pemetrexed bei Pat. mit nicht-plattenepitheliale Plattenepithelkarzinom. Diese Indikation ist formal von der Zulassung nicht abgedeckt.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie: – Pembrolizumab als Monotherapie - oder – Cemiplimab als Monotherapie d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie</u>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie: – Gemcitabin als Monotherapie - oder – Vinorelbin als Monotherapie [...]
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IPSOS, eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Atezolizumab-Arms. Im Verlauf des Zulassungsverfahrens kam es zu einer genaueren Definition von Pat., die für eine Platin-basierte Therapie nicht geeignet sind. Diese umfasst jetzt: - Alter > 80 Jahre - ECOG PS ≥ 3 - ECOG PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Alter ≥ 70 Jahre in Kombination mit relevanten Komorbiditäten. Dadurch reduzierte sich die Zahl der Pat. für die Nutzenbewertung gegenüber der Primärpublikation [8]. Die Verteilung der Chemotherapie im Kontrollarm ist folgendermaßen: Gemcitabin 45,2% Vinorelbin 53,0% Atezolizumab wurde bis zum Progress oder bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen gegeben. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8].	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von IPSOS. Hier zeigte sich in der zulassungsrelevanten Subpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Atezolizumab mit einer HR von 0,76 und einem p-Wert von 0,0253. Nach 2 Jahren lag die Überlebensrate im Atezolizumab-Arm bei 22,3%, im Kontrollarm bei 9,6%.	[...] <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie IPSOS operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin oder Vinorelbin, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird. [...]
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Remissionsrate / Progressionsfreies Überleben (PFÜ) Die Remissionsrate lag im Atezolizumab- höher als im Chemotherapie-Arm. Das mediane progressionsfreie Überleben war nicht unterschiedlich.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie [...]

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie IPSOS operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch die Prüferinnen und Prüfer. Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. [...]
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Hierbei zeigte sich bei der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab im Vergleich zur Chemotherapie. In den weiteren Funktionsskalen und beim globalen Gesundheitsstatus ergaben sich keine Unterschiede.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie [...] <u>Lebensqualität</u>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</i> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie IPSOS mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sowie unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen, können die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretiert werden und sind damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet. [...]
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag nach den Angaben im Dossier bei 59,2% im Atezolizumab-Arm versus 61,9% im Kontrollarm. Diese Daten weichen von den publizierten Daten der Gesamtpopulation ab [8]. Dort wird die Rate Therapie-assoziierten, schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50% auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden; Erstlinientherapie

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Grad ≥ 3 mit 16% im Atezolizumab-Arm versus 33% im Chemotherapie-Arm angegeben. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Atezolizumab bei 14,9%, im Kontrollarm bei 15,0%.	[...] <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> In der Studie IPSOS trat im Interventionsarm bei 93 % und im Vergleichsarm bei 98,2 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. <i>SUEs</i> Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Schwere UEs</i> Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin. <i>Abbruch wegen UEs</i> Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei diesem einzelnen Endpunkt zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen. <i>Spezifische UEs</i> <i>Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt für immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs) keine zusammenfassende Analyse der immunvermittelten Ereignisse vor. Stattdessen stellt er in Modul 4 A im Rahmen der Auswertungen der UEs von besonderem Interesse (AESI) Ergebnisse für einzelne AESI-Kategorien dar, die jeweils nur einen Teilbereich der immunvermittelten UEs abbilden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet, die immunvermittelten UEs umfassend abzubilden.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Somit liegen für die immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) keine geeigneten Daten vor. <i>Neutropenie</i> Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin. <i>Hautreaktionen</i> Für den Endpunkt Hautreaktionen (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Weitere spezifische UEs <i>Gastrointestinale Erkrankungen</i> Für den Endpunkt gastrointestinale Erkrankungen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu Gemcitabin bzw. Vinorelbin. [...]

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der IQWiG Bericht fokussiert auf Abweichungen in der Dosierung von Gemcitabin und Vinorelbin im Kontrollarm gegenüber der Zulassungsinformation der betreffenden Arzneimittel. In der deutschen Versorgungsrealität werden sowohl Vinorelbin als auch Gemcitabin in der klinisch einfacheren, für Pat. besser und mit höherer Compliance umsetzbaren Gabe an Tag 1+ Tag 8 appliziert, neuer Zyklus ab Tag 22. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] <u>Zu der Dosierung im Vergleichsarm</u> Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurde nicht zulassungskonform mit Gemcitabin bzw. Vinorelbin (Dosishöhe und Dosierungsfrequenz) behandelt. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass eine wöchentliche Gabe von Vinorelbin oder Gemcitabin ohne Pause in der letzten Woche des Zyklus für die relevante Patientenpopulation regelhaft nicht infrage kommt. Daher wird die Studie IPSOS für die Nutzenbewertung herangezogen. [...]

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9]. ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab NSCLC, Erstlinie Monotherapie 4	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Atezolizumab wird als Monotherapie eingesetzt.	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Die Monotherapie mit Atezolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine multimodale oder für eine Platin-basierte Chemotherapie nicht geeignet waren, führte in der Subpopulation mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ gegenüber Gemcitabin oder Vinorelbin zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren: <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Die vom G-BA gewählte Vergleichstherapie ist nachvollziehbar. In der Versorgung werden auch Docetaxel und Pemetrexed eingesetzt. Docetaxel führte in einer randomisierten Studie gegenüber Vinorelbin zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [7]. Eine Alternative bei Pat. mit nicht-plattenepithelalem NSCLC ist die Monotherapie mit Pemetrexed. Die relevanten Daten zur Wirksamkeit von Cemiplimab und von Pembrolizumab in der Monotherapie von Pat. mit hoher Expression von PD-L1 wurden in	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	randomisierten Studien gewonnen. Hier waren allerdings nur Pat. in gutem Allgemeinzustand ECOG 0/1 eingeschlossen. Die Verwendung von Gemcitabin oder Vinorelbin im Kontrollarm entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die medianen Überlebenszeiten entsprechen den Erfahrungen der Zulassungsstudie für diese Arzneimittel. Der Median der Gesamtüberlebenszeit von 8,0 Monaten liegt etwas oberhalb publizierter Daten aus randomisierten Studien zu Gemcitabin mit einer medianen Überlebenszeit von 5,7 bzw. 6,6 Monaten [4-6]. Ein negativer Effekt durch die im IQWiG-Bericht thematisierten, initialen Dosismodifikationen ist nicht erkennbar. Diesbezügliche Daten zur Substanziierung der Kritik fehlen in dem Bericht. Die hier eingesetzten Dosierungen entsprechen dem deutschen Versorgungskontext. <u>Nebenwirkungen</u> Bei der Analyse der Nebenwirkungen fand sich das für Immuncheckpoint-Inhibitoren inzwischen bekannte Profil. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen stimmt mit den Erfahrungen aus der adjuvanten Immuntherapie	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei anderen Tumorentitäten gut überein, und ist mit 19,2% fast identisch mit den Daten aus der Studie KEYNOTE-091 mit 20%. Aufgrund der hier vorgelegten Daten zur Monotherapie Atezolizumab aus der Studie IMpower010 ist Atezolizumab eine weitere, wirksame Substanz in der Therapie mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC. Unklar ist die Wirksamkeit nach Vorthherapie mit einem CPI, z. B. in der neoadjuvanten oder der adjuvanten Situation.	

Literaturverzeichnis

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2025. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. ten Bokkel Huinink WW, Bergman B, Chemaissani A et al.: Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 26:85-94, 1999. DOI: [10.1016/s0169-5002\(99\)00067-7](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(99)00067-7)
5. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al.: Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 83:447-453, 2000. DOI: [10.1054/bjoc.2000.1307](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1307)
6. Quoix E: Therapeutic options in older patients with metastatic non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol 4:247-254, 2012. DOI: [10.1177/1758834012455838](https://doi.org/10.1177/1758834012455838)
7. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K et al.: Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 24:3657-3663, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2006.06.1044](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.1044)
8. Lee SM, Schulz C, Prabhash K et al.: First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. Lancet 402:451-463, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00774-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00774-2)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Atezolizumab (D-1112)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2025
von 15:00 Uhr bis 15:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Stuwe

Frau Dr. Woltersdorf

Frau Dr. Luig

Herr Zortel

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

Herr Prof. Dr. Aulitzky

Herr Dr. Spehn

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

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Strangl

Frau Schieber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Dr. Markhauser

Frau Heitzig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Ertel

Frau Glas

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

Frau Dr. Kähm

Frau Wiesner

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Anhörungsmontag und fahren mit Atezolizumab fort, neues Anwendungsgebiet, jetzt fortgeschrittenes NSCLC für eine platinbasierte Therapie ungeeignete Patienten in der Erstlinie.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dosierbewertung des IQWiG vom 19. Dezember des vorangegangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma AG, wir haben eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben wir AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, BeiGene Germany GmbH, Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Regeneron GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Stuwe, Frau Dr. Woltersdorf, Frau Dr. Luig und Herr Zortel, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Aulitzky und Herr Dr. Spehn, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt – Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für AbbVie Deutschland Herr Strangl und Frau Schieber, für Regeneron Frau Dr. Markhauser und Frau Heitzig, für Amgen Frau Ertel und Frau Glas, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Kähm und Frau Wiesner sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Ich frage noch einmal: Herr Eberhardt?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Der hat mir gerade geantwortet, er wählt sich gerade ein. Es handelt sich um wenige Sekunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schlage vor, dass der pU zunächst beginnt und in die Dossierbewertung und das Dossier einführt, dann gehen wir in die Frage- und Antwort-Runde. Wer macht das für Roche? – Frau Dr. Stuwe, bitte.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass wir zu Beginn die aus unserer Sicht zentralen Punkte benennen dürfen. Bevor ich damit beginne, stellt sich allerdings unser Team kurz vor:

Frau Dr. Woltersdorf (Roche): Guten Tag! Frederike Woltersdorf, ich bin die zuständige HTA-Managerin.

Frau Dr. Luig (Roche): Mein Name ist Christina Luig, ich bin für die medizinischen Aspekte des Dossiers zuständig.

Herr Zortel (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Max Zortel, ich bin der verantwortliche Statistiker für das Verfahren.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Mein Name ist Evelyn Stuwe, ich bin Teamlead in der HTA-Abteilung bei Roche. – Wir besprechen nun wie angekündigt Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. Der Fokus liegt heute auf den Patienten, die einen PD-L1-Status von unter 50 Prozent haben; denn zu diesen Patienten haben wir im vorliegenden Dossier Daten vorgelegt, die die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bedienen.

Der klassische Patient, der in dieses Anwendungsgebiet fällt, ist schwerkrank und hat eine sehr schlechte Prognose mit einer Überlebenszeit von deutlich weniger als einem Jahr. Diese Patienten sind üblicherweise von klinischen Studien ausgeschlossen und haben somit oft keine Chance auf innovative Therapien. Bei den Behandlungsmöglichkeiten gab es in den letzten zwei Jahrzehnten keine wesentlichen Fortschritte. Da sie für eine platinbasierte Chemotherapie nicht mehr infrage kommen, bestehen die zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten aus Monochemotherapien wie zum Beispiel Vinorelbin oder Gemcitabin.

Die Patienten sind, wie gesagt, therapiebedürftig aber nicht voll therapiefähig. Mit der Zulassung von Atezolizumab decken wir hier einen hohen medizinischen Bedarf. Dass diese Patienten ein besonderes Kollektiv darstellen, zeigt sich in den Patientencharakteristika der IPSOS-Studienpopulation. Die Patienten sind hier im Durchschnitt über zehn Jahre älter als in bisher durchgeführten Studien zu Krebsimmuntherapien. Zudem leiden mehr als 75 Prozent der Studienteilnehmer an mindestens drei Begleiterkrankungen. Dass das gewählte Patientenkollektiv die Zielpopulation des Anwendungsgebiets adäquat widerspiegelt, wurde von der Zulassungsbehörde und auch vom IQWiG bestätigt.

Wo liegt nun der aus unserer Sicht beträchtliche Zusatznutzen für Atezolizumab? Das Sterberisiko wurde mit Atezolizumab um 24 Prozent reduziert. Nach zwei Jahren Therapie lebten unter Atezolizumab noch doppelt so viele Patienten wie im Vergleichsarm. Trotz des schlechten Allgemeinzustands der Patienten konnten eine signifikant bessere Symptomkontrolle, eine höhere Lebensqualität und eine verbesserte Verträglichkeit nachgewiesen werden. Welchen Stellenwert Atezolizumab hat, zeigt sich auch dadurch, dass die Ergebnisse der IPSOS-Studie zu einer Behandlungsempfehlung in der S3-Leitlinie führten, bevor die Zulassung erteilt worden war.

Nun hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung kritisiert, dass die Vergleichstherapien Vinorelbin und Gemcitabin nicht zulassungskonform eingesetzt worden seien und daher die Daten der IPSOS-Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnten. Es wird bisweilen kritisiert, dass Zulassungsstudien nicht ausreichend dem deutschen Versorgungsalltag entsprächen. Bei der IPSOS-Studie handelt es sich um eine Studie, die die Versorgungsrealität besonders nah abbildet. Sie wurde mit enger Beteiligung von deutschen Studienärzten aufgesetzt.

Die Vergleichstherapie wurde hier so gestaltet, dass sie den Versorgungsalltag widerspiegelt. Zusätzlich zu den Empfehlungen der Leitlinien waren die Behandlungs- und Dosierungsschemata der Fachinformationen möglich. Die Leitlinien beziehen sich wiederum auf klinische Studien, das heißt, der Prüfarzt hatte in der IPSOS-Studie die Möglichkeit, die Therapie dieser fragilen Patienten evidenzbasiert patientenindividuell zu wählen. Wir sehen in den Daten, dass die Auswahl der Behandlungsschemata der Patienten aus deutschen Studienzentren mit den eingesetzten Schemata der Gesamtpopulation der IPSOS-Studie übereinstimmt.

Dass diese Umsetzung der zVT in der IPSOS-Studie gemäß deutschem Versorgungsalltag ist, bestätigen auch Daten aus dem CRISP-Register. Wir haben diese Auswertungen in der Stellungnahme aufgeführt, und sie zeigen, dass in der Versorgung eine patientenindividuelle Auswahl der Schemata erfolgt, die den in der IPSOS-Studie eingesetzten Schemata entspricht. Vor diesem Hintergrund müssen die Daten der IPSOS-Studie aus unserer Sicht unbedingt für die Nutzenbewertung von Atezolizumab herangezogen werden; denn sie wurden adäquat erhoben. – Vielen Dank, wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Stuwe. – Sie haben den entscheidenden Punkt sofort adressiert. Das sind die IPSOS-Studie und die Frage: Wie sind die Patienten dort behandelt worden? Sie haben gesagt, Sie haben dem Studienzentrum und dem Studienarzt die Auswahl zwischen fachinformationskonformer Dosierung, dem fachinformationskonformen Behandlungsschema und dem in den Leitlinien empfohlenen

Behandlungsschema überlassen. Das adressiert das IQWiG, indem es sagt, dass ein Großteil der Patienten und Patientinnen im Kontrollarm nicht zulassungskonform behandelt worden sei, zum einen wegen der verwendeten Zyklen als auch wegen der Dosierungen von Vinorelbin und Gemcitabin. Die spannende Frage ist diejenige an die Kliniker: Ist es zutreffend, wie es Frau Stuwe gesagt hat, dass die im Vergleichsarm der Studie eingesetzten Behandlungszyklen bzw. Dosierungen von Vinorelbin und Gemcitabin der klinischen Praxis entsprechen, insbesondere in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext und die von ihr beschriebene Patientenlientel. – Ich habe gesehen, Herr Eberhardt ist mittlerweile zugeschaltet. – Wer möchte dazu beginnen? – Ich sehe als erstes Herrn Spehn, der sich gemeldet hat.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben in der Arbeitsgruppe der AkdÄ darüber diskutiert. Das IQWiG hat aus dem Grund, dass die Zulassungsdosierung nicht voll gesichert ist – – Wir haben das diskutiert, waren nicht eindeutig der Meinung, kommen aber dahin, dass die reduzierte Dosis, die hier angewandt wurde, bei einem Teil der Patienten gerechtfertigt ist. Es ist eine ganz andere Patientenpopulation, als die, mit denen wir sonst zu tun haben.

Sie haben eine ausgeprägte Komorbidität mit einem ECOG 3. ECOG 3 bedeutet, dass die Menschen auf dauernde Unterstützung angewiesen sind. Das Ganze ist eine sehr vulnerable Patientenpopulation, in der individuell abgewogen werden muss, wie hoch man dosiert und wie viel man damit riskieren kann. Das hängt von den individuellen Parametern ab, aber es ist bei jemandem mit ECOG 3 heikel, gleich mit einer 100-Prozent-Dosierung einzusteigen.

Es ist auch zu sagen, dass nur ein Teil der Patienten und Patientinnen eine Dosierung unter der zugelassenen Dosis hatte. Wir haben uns die ganzen Schemata angesehen. Das geht bei einem Schema bis auf 68 Prozent herunter. Die meisten sind entweder so hoch wie in der Zulassung angegeben oder nur wenig darunter. Wenn wir das zusammennehmen, dann halten wir diese Dosierung, die in den Studienzentren individuell angepasst werden kann, in dieser Indikation für angemessen und für viele Patienten auch geboten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Spehn. – Wie sehen das die Fachgesellschaften? Wir kennen die Stellungnahme, aber ich möchte es gerne noch einmal hören. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Griesinger und Herr Dr. Eberhardt haben sich gemeldet. Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann Herrn Spehn nur beipflichten. Das ist eine hochvulnerable Patientengruppe. Wir hatten die alten Daten von Frau ... (akustisch unverständlich), wo man eine wöchentliche Dosierung von Paclitaxel plus Carboplatin in einer sehr niedrigen Dosierung gegeben hat. Das sind Patienten, die noch nicht einmal dafür fähig sind und dass man individuell bei den Patienten die Therapiedosierung und die Applikation der Zyklen – – Es kann sein, dass die Patienten gerade bei Vinorelbin eine Toxizität haben, sodass man die wöchentliche Therapie nicht immer durchhalten kann. Insofern ist das ein höchst vulnerables Patientenkollektiv, sehr heterogen. Deshalb muss man davon ausgehen, dass von der zugelassenen Dosierung abgewichen wird. Wenn das in den CRISP-Daten, die sind im Dossier enthalten, entsprechend widerspiegelt wird, dann bestätigt das, dass die Versorgungsrealität in Deutschland genauso ist, wie in der IPSOS-Studie abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Eberhardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Die Situation ist folgendermaßen: Wir haben sowohl für das Vinorelbin als auch für das Gemcitabin die typische Situation, dass wir Studien gehabt haben, die ungefähr 1990 oder nach 1990 in der initialen Zulassungsphase gemacht wurden. Da wurden Monotherapien gemacht. Die wurden Tag 1, 8, 15, Tag 2, 21 Pause und dann weiter Tag 29 gemacht. Was ist das Problem? Sowohl bei dem Gemcitabin als auch bei dem Vinorelbin kommt man am Tag 15 bei der Monotherapie typischerweise in eine Situation, dass die Patienten mitten im Nadir sind. Im Nadir, bei 200 Leukozyten oder 200 Neutrophilen, möchte man ungern eine Therapie geben. Deshalb fällt diese Therapie dann aus.

Das hat dazu geführt, dass sich viele Kollegen geweigert haben, diese Dosierungsschemata zu bedienen, also Tag 1, 8, 15 ist nicht durchführbar. Dann hat man das umgeändert und gesagt, dann machen wir Tag 1 und 8, machen Tag 15 im Nadir Pause und fangen am Tag 22 den nächsten Zyklus an.

Dann kann man das auch mit Platin, Cisplatin oder Carboplatin und mit allen anderen entsprechenden Substanzen sogar in der Kombinationschemotherapie kombinieren, sodass wir als Therapeuten in der Praxis eigentlich diese Dosierungsschemata Tag 1, Tag 8, Tag 15, Tag 22 seit 1990 nicht mehr gemacht haben. Es ist mit Recht zu kritisieren, dass diese alte Zulassung aufgrund der Therapieprotokolle und der klinischen Studien so gegeben wurde. Aber gerade, wie es Frank Griesinger gesagt hat, bei vulnerablen Patienten möchte man überhaupt nicht in eine Situation kommen, in der man hinterher einen Nadir hat und mitten im Nadir dann Chemotherapie geben soll. Es ist absolut klar: Tag 1, Tag 8 ist die Dosierung, die wir heute in der Praxis durchführen würden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe noch eine Mini-Ergänzung: Kritisch wäre, wenn die „Unterdosierung“ zu einem schlechteren Vergleichsarm führen würde, der damit das Atezolizumab besser aussehen lassen würde. Wenn man das vergleicht, dann haben die alten Studien jeweils eine mittlere Überlebenszeit von sechs bis sechseinhalb Monaten gehabt. Hier ist der Vergleichsarm bei acht Monaten. Das heißt, selbst in der heutigen Situation scheint es nicht schlechter zu sein als damals. Selbst diese älteren Patienten scheinen etwas länger zu leben, mit aller Vorsicht, aber wir haben nicht den Eindruck, dass hier künstlich ein schlechterer Arm eingeführt wurde. – Das ist nur als Ergänzung zu dem, was die drei Kollegen schon gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Anmerkungen dazu sehe ich nicht. Herr Vervölgyi und danach Frau Pitura. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte gerne zum gleichen Komplex etwas sagen: Ich glaube, über die vulnerable Patientenpopulation sind wir uns alle einig. Wir haben in der Dossierbewertung geschrieben, dass das ein besonderes Patientenkollektiv ist, bei dem eine Pause im Verlauf durchaus Sinn machen kann. Das Problem war, dass aus der Studie selber nicht klar wird, nach welchen Kriterien das eingesetzt worden ist. Die Aussage von Frau Stuwe, dass das auf der Basis der Fachinformationen und der Leitlinienempfehlungen durchgeführt wurde, stimmt nur teilweise, weil nach Version 1 des Protokolls alle Patienten eine wöchentliche Dosis ohne Pause bekommen sollten. Erst mit der Protokolländerung zu Version 3 wurde eingeführt, ein Dosierungsschema mit Pause einzuführen.

Der Großteil der Patienten hat genau das Dosierungsschema, was Sie gerade gesagt haben, Herr Eberhardt, in der Studie bekommen, Tag 1, 8 und dann eine Pause. Dazu habe ich eine Frage. Sie haben gesagt, in dieser vulnerablen Patientenpopulation macht man das so. Beginnt man dann auch mit diesem Tag 1, 8, Pause, oder würde man erst einmal die zugelassene Dosierung nehmen und dann zum Beispiel bei Vorliegen von Toxizität heruntergehen? Oder würde man direkt mit der Pause beginnen? – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage, die mir gerade gekommen ist, als Sie gesagt haben, Tag 1, 8, 15 und dann Pause macht man nicht. Das ist erstaunlich, weil das in der Studie bei einigen Patienten angewendet worden ist. Das wundert mich schon. Die Angaben aus dem CRISP-Register, muss man fairerweise sagen, beruhen auf elf Patienten. Ob die aussagekräftig sind, weiß ich nicht. Lange Rede, kurzer Sinn: Die Frage, die ich habe: Würde man bei den Patientinnen und Patienten mit der Pause beginnen, oder würde man erst einmal versuchen, ohne Pause zu beginnen und bei Toxizität herunterzugehen? Oder wie würden Sie das machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von den Klinikern möchte dazu etwas sagen? Danach kommt Herr Zortel von Roche. Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wir haben ein wenig Erfahrung. Jetzt können Sie sagen, das ist ein Bauchgefühl. Es mag auch sein, dass man vielleicht einmal falsch liegt. Aber wir würden den Patienten nicht unbedingt bis zur Toxizität behandeln, um dann eine Dosisreduktion zu machen, sondern dieses 1-8-Schema hat sich ziemlich eingebürgert. Wir kennen dieses Schema gerade bei Vinorelbin auch in der adjuvanten Therapie, wo wir das genauso machen, dann mit Cisplatin dazu. Das ist ein ziemlich beliebtes Schema. Insofern würde ich sagen, für meine Patienten, wenn ich so einen hätte, dann würde ich das auch von vornherein mit Tag 1, 8 machen, ohne auf Toxizitäten zu warten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Das kann ich absolut bestätigen. Ich habe bei keinem Patienten Tag 1, 8, 15 gemacht, sondern immer Tag 1 und 8, Tag 15 Pause und dann geht es weiter. Man will eine gute Compliance zur Behandlung haben und keine Risiken eingehen. Gerade bei solchen vulnerablen Patienten ist jede Komplikation wieder ein Problem, dass sich Dinge nach hinten verschieben. Dann kommt man in Dosisreduktionen hinein, und die Dosisintensität ist maximal heruntergefahren. Das ist ein Schema, mit dem ich grundsätzlich beginnen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Zortel von Roche, bitte.

Herr Zortel (Roche): Ich wollte kurz ergänzen, dass das Protokoll sehr früh in Rücksprache mit den behandelnden Ärzten angepasst wurde, und wir hatten gerade einmal 14 Patienten in unsere Population eingeschlossen, die wir dargestellt haben, bevor die Protokollversion 3 –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, Sie haben auch erwähnt, es gab einige, die die 15-er noch bekommen haben.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, es waren nicht einige, es waren wenige Patienten, nur fünf. Aber das ist in der Studie durchgeführt worden. Daran sieht man wieder, dass in einer weltweiten Studie gegebenenfalls nicht alles so gemacht wird, wie in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, haben Sie noch eine Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe dazu keine Nachfrage mehr. Vielen Dank. Ich habe eine Frage, die die Dosierung von Gemcitabin betrifft. In der Studie war es möglich, einerseits 1.000 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche und einmal 1.250 Milligramm zu geben. Es gab in der Studie die Möglichkeit des vierwöchigen Zyklus mit einer Pause in der letzten Woche und dem dreiwöchigen Zyklus mit der Pause in der letzten Woche. Wir haben nicht übereinkommen, ob diese 1.250 Milligramm maßgeblich in dem Dreiwochenzyklus gemacht worden ist, und die 1.000 Milligramm in dem längeren. Wie gesagt, es gibt einige Unklarheiten aus den Daten in der Studie. Das war nicht richtig zu ersehen. Vielleicht kann das der Hersteller aufklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Luig, bitte.

Frau Dr. Luig (Roche): Es war so, dass 1.000 bis 1.250 Milligramm an Gemcitabin gegeben werden durften. Die Ärzte konnten das im Drei- oder Vier-Wochen-Zyklus mit jeweils einer Woche Pause geben. Das war frei wählbar. Die gewählte Startdosis, das haben wir mit eingereicht, lag aber nur bei 1.000 Milligramm. Mit 1.250 Milligramm ist niemand gestartet. Überwiegend ist das Dreiwochenchema für Gemcitabin eingesetzt worden. Das zeigen auch die Daten vom CRISP-Register, wenn man sich alle Patienten anschaut, die eine Monochemotherapie erhalten haben. Wir haben dann für Patienten, die eine vulnerable Patientengruppe abbilden, noch einen Filter draufgelegt. Das waren ECOG-2-Patienten oder ab ECOG 2 mit einem Alter ab 70 Jahren.

Bei Vinorelbin war es so, dass überwiegend das Dreiwochenchema gewählt wurde. Aber auch im CRISP-Register werden alle Schemata eingesetzt, analog, wie wir das in der IPSOS-Studie gesehen haben.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ganz kurze Replik: Wenn ich die Daten aus dem CRISP-Register richtig verstehe, ich habe sie gerade vor mir, gab es das Vierwochenschema nicht im CRISP-Register. Ähnlich wie es Herr Eberhardt gerade gesagt hat, wird das in Deutschland nicht eingesetzt. Das wäre dann anders als in der Studie. Aber wie gesagt, es betraf nur wenige Patienten, von daher ist es wahrscheinlich nicht von so großer Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Luig und Herr Griesinger.

Frau Dr. Luig (Roche): Wenn man sich alle Patienten im CRISP-Register ansieht, die eine Monochemotherapie erhalten haben, dann wird auch das Vierwochenschema eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wobei ich wegen der Hämatotoxizität, sowohl was die Leukozyten, als auch, was man nicht unterschätzen sollte, die Thrombozytopenien angeht, regelmäßig das Dreiwochenschema einsetzen würde. Das ist bekannt und hat sich durchgesetzt. Auch die 1.000 Milligramm pro Meter Quadrat, würde ich sagen, ist in diesem Patientenkollektiv absolut adäquat. Ich denke auch nicht, dass man mit 1.250 Milligramm anfangen würde. Das ist eine ähnliche Diskussion wie gerade beim Vinorelbin, dass man nicht auf die Toxizität wartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Vervölgyi, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Ich möchte die Kliniker nach der Operationalisierung für die Platinungeeignetheit fragen, die für die Nutzenbewertung gewählt wurde. Es wurde gesagt, es handelt sich um eine sehr viel vulnerablere Patientenpopulation, als wir das sonst in den NSCLC-Studien haben. Meine Frage ist: Deckt sich diese gewählte Operationalisierung mit dem Patientenkollektiv, das Sie aus der Versorgungspraxis kennen? Die Platinungeeignetheit wurde hier anhand von vier Kriterien operationalisiert. Das war entweder 80 Jahre alt oder ECOG-Performance-Status 3 oder ECOG-Performance-Status 2 mit Komorbiditäten oder 70 Jahre alt und relevante Komorbiditäten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte von den Klinikern? – Herr Eberhardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Am entscheidendsten ist der ECOG, ECOG 3 mit Komorbiditäten oder möglicherweise mit Komorbiditäten oder ECOG 2 mit Komorbiditäten. Das ist dann eine Entscheidung, wo man sagt, da kann man aggressive platinhaltige, sei es cis- oder carboplatinhaltige Therapie nicht machen. Aber wir haben alle diese Patienten. Wir wissen das. Wir wissen auch, dass es Patienten in dem Register gibt, die nicht mit Chemotherapie behandelt werden. Das sind genau solche Patienten, bei denen man sich im Grunde für eine Monotherapie entscheiden würde. Viele Therapeuten machen das noch nicht einmal, obwohl sich hier Monotherapien wie Navelbine oder Gemcitabin durchaus lohnen, sodass das normalerweise ein Standard gewesen ist. Aber das ist eine sehr individuelle therapeutische Entscheidung. Aber im Wesentlichen ist es weniger das Alter. Das Alter spielt eine wichtige Rolle, aber im Wesentlichen sind es ECOG und Komorbiditäten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Man muss sich das so vorstellen: Das sind Patienten, die nicht unbedingt wegen des Tumors schlecht sind oder die sind schlecht, weil sie einen Tumor haben, aber die waren vorher schon schlecht. Die sind durch ihre Komorbiditäten, ihr Alter und Ähnliches total grenzwertig zu behandeln. Da ist im Wesentlichen die Frage: Gehen die direkt ins Hospiz oder auf Palliativ-Care oder macht man eine Prise Chemotherapie? Ich sage

ganz bewusst „Prise“, weil wir über die Dosen und die Applikationsschemata gesprochen haben. Jetzt mit dem Atezolizumab gibt es eine viel besser verträgliche Möglichkeit. Diese Patienten sind, wie gesagt, krank durch ihre Komorbiditäten. Denen können wir etwas Sinnvolles anbieten, was sogar besser als Chemotherapie ist. Deshalb sind wir als Kliniker total froh, dass das jetzt zugelassen ist, und wie eingangs erwähnt wurde, hatten wir es in den Leitlinien, weit bevor die Zulassung da war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Gibt es dazu Nachfragen, Frau Pitura?

Frau Pitura: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zortel und Frau Luig haben sich gemeldet, danach die Frage von Herrn Schmidt und Herrn Vervölgyi. Herr Zortel, bitte.

Herr Zortel (Roche): Ich glaube, das war eine alte Meldung. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Luig, bitte.

Frau Dr. Luig (Roche): Das war von mir auch die alte Meldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Herr Schmidt vom GKV-SV.

Herr Schmidt. Der Aspekt, den Frau Pitura von der KBV angesprochen hat, hat uns auch interessiert. Wir hätten die Kliniker auch gefragt, was harte, validierte Kriterien für eine Nichteignung für Platin sind, weil uns aufgefallen ist, dass die Population unter anderem dadurch definiert ist, dass hier Patienten, die allein aufgrund ihres Alters eingeschlossen worden sind, berücksichtigt werden. Das hat uns etwas irritiert, weil in der Leitlinie explizit steht, dass das Alter allein kein Kriterium für die Nichteignung für Platin ist. Wir wollten dazu noch einmal nachfragen, aber im Grunde ist es schon angeklungen. Die Kliniker haben sich schon dazu positioniert. Das war ein Punkt, der für uns etwas widersprüchlich war, aber Herr Griesinger meldet sich schon. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das ist natürlich klar. Teilweise haben wir Achtzigjährige, die sehen aus wie 60, und wir haben Sechzigjährige, die sehen aus wie 80. Wenn man tatsächlich einen Achtzigjährigen hat, der noch Marathonläufer ist, dem würde man eine Kombinationstherapie geben. Aber der typische Achtzigjährige ist mit vielen Komorbiditäten behaftet. Die haben in der Regel ein wenig Bluthochdruck, Diabetes mellitus, vielleicht eine PNP und erhöhtes Kreatinin. Da ist man heilfroh, dass man kein Carboplatin oder Cisplatin einsetzt. Dann ist es eine gute Alternative. Das Alter allein, da gebe ich Ihnen völlig recht, ist vermutlich nicht ausreichend. Aber es spiegelt die Tatsache wider, dass Patienten Lungenkrebs bekommen, weil sie in der Regel kein besonders gesundes Leben geführt haben. Aber wenn sie 80 Jahre sind, haben sie zusätzliche Komorbiditäten und sind nicht der fitte achtzigjährige Marathonläufer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Herr Schmidt, reicht das?

Herr Schmidt. Ich lasse das jetzt so stehen. Ich meine, das Kriterium ist allein so benannt, dass hier „über 80“ steht, da werden Komorbiditäten nicht weiter benannt. Aber ich lasse das jetzt auf sich beruhen. Wir haben das allerdings wahrgenommen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine andere Frage, aber man könnte direkt die Anschlussfrage an den Hersteller stellen, wie viele Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Kriteriums über 80 Jahre in die Studie aufgenommen wurden oder in der Teilpopulation sind. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Aber ich habe eine andere Frage an die Kliniker. Das Atezolizumab ist unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen. Es sind hier zwei Fragestellungen aufgrund der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, und in der Population sind neun Patienten, deren PD-L1-Status unbekannt ist. Meine Frage ist: Was können Gründe im Versorgungsalltag dafür sein, warum der Status unbekannt ist? Kommt das vor und wenn ja, bei wie vielen Patienten kommt das vor? Wie werden diese behandelt? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

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

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Das Problem ist folgendes: Wir haben erstens Patienten, denen es sehr schlecht geht. Die haben ECOG 2, ECOG 3. Das heißt, sie sind insgesamt klinisch grenzwertig. Wenn diese Patienten zum Beispiel eine Hirnmetastasierung, eine Metastasierung in der Lunge oder einen Primärtumor in der Lunge haben, der schwierig zu erreichen ist, dann wird es schwierig, diese Patienten mit EBUS zu diagnostizieren. Sie können diese Patienten, wenn die bei Komorbidität pulmonal eingeschränkt sind, nicht transthorakal punktieren, auch eine sehr tiefe Biopsie ist durchaus problematisch. Wenn Sie Pech haben, haben Sie möglicherweise nur eine kurze Biopsie, wo zwar die Diagnose gestellt wurde, aber wo man nicht noch zusätzlich viel Immunhistochemie machen konnte. Das ist etwas, was durchaus passieren kann. Das sind Patienten, bei denen man sagt, wir können sie nicht noch einmal biopsieren, um eine PD-L1-Bestimmung zu machen. Deshalb gibt es immer wieder solche Patienten, bei denen unsere interventionellen Pneumologen irgendwann sagen, nein, lieber nicht, das ist zu risikoreich. Das ist leider das Phänomen, mit dem wir in allen Patientengruppen leben müssen, aber in dieser Patientengruppe im Besonderen.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe keine genauen Zahlen, aber man muss damit rechnen, dass bei etwa 20 Prozent der Patienten, die diagnostiziert werden, das NGS und bei fünf bis 10 Prozent die PD-L1-Testung nicht funktioniert. Das hängt damit zusammen, dass man häufig nur Zytologien hat. Um die PD-L1-Testung erfolgreich durchzuführen, muss man 100 Zellen auszählen. Die sollten im Gewebeverband sein. Gerade wenn man eine EBUS zytologische Diagnostik hat, ist es häufig oder manchmal nicht zu erreichen. Insofern 9 Prozent oder 7 Prozent der Patienten ohne PD-L1-Status, würde ich sagen, spricht für die hohe Qualität der Studie.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der PD-L1-Status an sich ist als binärer Marker für oder gegen Ansprechen nicht ausreichend geeignet. Wir kommen in der übernächsten Anhörung noch dazu, ob 50 Prozent einen Unterschied machen. Wir sehen inzwischen in vielen Studien, dass Patienten mit unter 1 Prozent trotzdem ansprechen können, weil entweder die Biopsie nicht repräsentativ war oder aber es nicht ein An- und Abschaltphänomen ist, sondern man braucht eine bestimmte Anzahl von Oberflächenmarkern, damit es positiv bewertet wird oder weniger. Bei 100.000 zeigt er gerade an, bei 90.000 zeigt er gerade nicht an. So funktioniert das nicht. Deshalb finde ich es schwierig, jetzt so zu tun, als wenn das so ein Phänomen wäre wie bei der Targeted Therapy.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller hat dazu eine Nachfrage, danach wieder Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Wie werden die, bei denen man aufgrund der Materialgewinnung oder anderer Gründe den PD-L1-Status nicht hat, in der Praxis behandelt? Die sind in der IPSOS-Studie, in der sie mit Gemcitabin und Vinorelbin behandelt werden. Wäre das das, was man in der Realität in solchen Fällen macht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Monochemotherapie bei platinunfähigsten Patienten ist unabhängig von dem PD-L1-Status. Wenn man den Status nicht hat und es nicht zweckdienlich erscheint, den Patienten noch einmal zu rebiopsieren, um eine über 50-

prozentige oder gleich 50-prozentige PD-L1-Expression zu finden, würde man einen solchen Patienten mit einer Chemotherapie behandeln, unabhängig vom PD-L1-Status.

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

Frau Dr. Müller: Ja, genau das wollte ich wissen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Vervölgyi, weitere Fragen?

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. Das wäre auch meine Frage gewesen. – Ich habe eine Frage an die AkdÄ, an Herrn Spehn. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Status unbekannt aus der Teilpopulation mit PD-L1-negativ herausgerechnet werden sollten. Vielleicht könnten Sie das noch einmal erläutern, weil das nicht ganz zu den Ausführungen passt, die wir gehört haben.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Da muss nicht leider passen. Ich habe das auch hingenommen. Ich bin persönlich unsicher, ob das notwendig ist. Ich muss bei der Frage passen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Aulitzky, können Sie das beantworten?

Herr Prof. Dr. Aulitzky (AkdÄ): Das war Teil unserer Diskussion, aber ich persönlich halte es nicht für relevant, weil die Population klein ist. Das Risiko, um das es dabei in der Diskussion gegangen ist, ist die Frage, ob diese kleine Gruppe eventuell hochpositiv für PD-L1 wäre und damit ein besonders gutes Ergebnis hätte. Aber nachdem die Population so klein ist, halte ich es für irrelevant.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Frage wäre, wie hoch die Chance ist, dass in dieser Gruppe, in der PD-L1 unbekannt ist, dass die über 50-prozentige PD-L1-Expression haben, sodass man ein besonders günstiges Ergebnis bekommen würde. Die Verteilung ist vermutlich ähnlich wie in der Gesamtgruppe. Das heißt, Sie werden um die 25 Prozent PD-L1-überexprimierende Patienten haben. Bei der Kleinheit der Gruppe – ich bin kein Statistiker – würde ich sagen, die Wahrscheinlichkeit, dass das statistisch eine Relevanz hat, ist eher gering.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Frau Luig, bitte.

Frau Dr. Luig (Roche): Ich möchte gerne kurz ergänzen: Wir haben hier die Aufteilung nach den Teilpopulationen A und B. Teilpopulation A sind die Hochexprimierer über 50 Prozent. Wir haben die unbekannten Patienten bei zehn Patienten in der Teilpopulation B mit dargestellt, also eine niedrige PD-L1-Expression. Für die Hochexprimierer ist die Monotherapie zugelassen, für die Niedrigexprimierer und die mit unbekanntem Status entsprechend nicht. Da ist die therapeutische Konsequenz die gleiche, also in dem Fall bei dieser vulnerablen Patientengruppe eine Monochemotherapie nach S3-Leitlinie.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine letzte Frage: Sie betrifft den in den Stellungnahmen nachgereichten Datenschnitt zur Studie IPSOS und geht an den Hersteller. Das ist der Datenschnitt zum Last Patient, Last Visit, das heißt, wenn die Beobachtung beendet war. Aus Ihrer Stellungnahme geht hervor, dass noch Daten von 15 Patientinnen und Patienten eingehen, die noch mit Atezolizumab behandelt worden sind. Das bedeutet, dass fast 90 Prozent der Daten schon vor diesem Datenschnitt erhoben waren. Erst einmal war der Datenschnitt für Nebenwirkungen ausgelegt, also nur für unerwünschte Ereignisse. Da kann sich nicht viel getan haben, weil die meisten Patienten alle durchkohortet sind.

Nun gibt es aber auch Angaben zum Gesamtüberleben. Dazu habe ich eine Nachfrage, weil ich mir da nicht ganz sicher bin. Es gibt Unterschiede zwischen den beiden Datenschnitten, was die Beobachtungszeiten angeht, und das nur im Interventionsarm. Es gibt keine Unterschiede bei den Beobachtungszeiten im Vergleichsarm. Trotzdem haben im Vergleichsarm noch

Patienten gelebt. Die Frage ist: Betrifft das Update der Daten zum Gesamtüberleben nur diese 15 Patienten, die noch Atezolizumab bekommen haben, oder betrifft das alle Patienten? Was meines Erachtens nicht ganz sein kann, weil sich die Anzahl der Ereignisse in den anderthalb Jahren nicht geändert hat. Das scheint mir nicht ganz plausibel zu sein. Vielleicht können Sie dazu noch etwas zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Zortel, bitte.

Herr Zortel (Roche): Grundsätzlich ist es so, dass es hauptsächlich ein Update dieser 15 Patienten war, die noch unter einer Atezolizumab-Behandlung waren. Zusätzlich wird Datencleaning betrieben. Wenn Rückmeldungen kommen, kann es sein, dass es Anpassungen gibt. Zum anderen gab es wegen der Covid-Pandemie einzelne Zentren, bei denen nachgehakt und nachgeprüft und die Daten noch einmal kontrolliert werden mussten. Wenn ich das richtig weiß, gab es, glaube ich, bei zwei Patienten ein kleineres Update. Aber insgesamt haben Sie Recht, dass es ein Hauptupdate für diese 15 Patienten ist. Deshalb tut sich generell bei keinem der Outputs etwas, was die Ergebnisse betrifft. Das heißt, die Ergebnisse bestätigen sich auch in diesem ergänzenden Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, okay oder Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Nur noch mal zur Sicherheit: Das heißt, für das Gesamtüberleben, bei dem es neue Ergebnisse gibt, gehen aber nicht anderthalb Jahre mehr Nachbeobachtungen ein, sondern das betrifft nur diese 15 Patienten oder was in der Zwischenzeit an Datencleaning noch gemacht worden ist. Nur um sicherzugehen. Alles klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Pitura und Herr Schmidt.

Frau Pitura: Ich habe eine ergänzende Frage zu der Analyse aus dem CRISP-Register, die vorhin angesprochen wurde. Sie sagten, dass diese wöchentliche, also die zulassungskonforme Gabe auch zum Einsatz kam. Können Sie sagen, wie das anteilig gegenüber den anderen möglichen Dosierungsschemata für Vinorelbin, aber vor allem für Gemcitabin war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Frau Luig, bitte.

Frau Dr. Luig (Roche): Bei Vinorelbin wurde das wöchentliche Schema bei knapp 16 Prozent verabreicht, das Dreiwochsenschema bei 50 Prozent und die vier Wochen bei 13 Prozent. Für Gemcitabin wurde nur ein Drei- oder Vierwochsenschema eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Pitura?

Frau Pitura: Ja, danke schön.

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

Herr Schmidt. Ich habe noch zwei Fragen, und eine davon geht an den pU. Herr Vervölgyi hat das im Nachgang an meine Frage aufgeworfen, wie viele Patienten hier tatsächlich allein aufgrund des Alters eingeschlossen worden sind. Wurde das inzwischen beantwortet und ich habe das nur überhört? Ansonsten würde ich die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer gerne erneuern.

Ich habe noch eine Frage an die AkdÄ. Ich habe in Ihrer Stellungnahme gelesen, dass Sie in der Aussagesicherheit maximal Anhaltspunkte sehen. Könnten Sie noch einmal darlegen, worauf Sie das genau begründen, ob sich das nur auf die nicht fachinformationskonformen Dosierungen begründet oder welche Punkte Sie haben? Es wäre schön, wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beginnen wir mit der Patientenzahl, pU, wie viele nur aufgrund des Alters?

Herr Zortel (Roche): In den Daten, die ich kenne und sehe, gibt es zwei Patienten, die keine Komorbiditäten zu bessern hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Schmidt, Frage beantwortet.

Herr Schmidt. Ja, wenn das so ist, Herr Zortel, dann ist das so. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): AkdÄ, wieso nur Anhaltspunkt?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das haben wir diskutiert. Wir haben nur einen Anhalt, weil wir einiges vor allen Dingen in der Toxizität und in der Morbidität für verzerrt halten. Es sind unterschiedliche Therapiegruppen, die eingesetzt werden, einmal die Immuntherapie mit einem späten Auftreten spezifischer, aber schwieriger Nebenwirkungen, auf der anderen Seite Chemotherapie, wo vorhersagbar schon innerhalb der ersten zwei Wochen die Toxizität da ist. Da sind die Ereigniszeitintervalle, die für die Statistiken herangezogen wurden, nur eingeschränkt beurteilbar.

Die Bewertung ist so, dass wir wegen des quantitativen Unterschieds nur einen geringen Nutzen im Überleben sehen. Der ist nicht groß, und er ist nur nach zwei Jahren deutlich. Danach laufen die Kurven wieder ein Stück zusammen.

Insgesamt ist die Hazard Ratio mit 0,75 in der Berechnung relativ gering. Die ESMO hat ein Instrument geschaffen, womit man den Benefit einschätzen kann. Wenn wir da eintragen, wie lange in der Kontrollgruppe das Überleben und wie die Hazard Ratio war, ist danach ein Punkt da, sprich: ein Zusatznutzen wird von der ESMO bestätigt. Aber es ist ein Punkt von fünf. Vier oder fünf Punkte sind substanzielle Benefits. Darüber kommen die Ergebnisse in der IPSOS-Studie nicht hinaus, oder sie kommen nicht in die Nähe. Deshalb sehen wir einen geringen Zusatznutzen.

Es ist die Frage, ob diskutiert wurde, ob das ein Anhalt ist, oder ob es nicht quantifizierbar ist. Wir haben gedacht, dass es gering ist und nicht mehr. Das sehen wir nicht. Wir haben gesehen, dass der pharmazeutische Unternehmer einen beträchtlichen Zusatznutzen reklamiert hat. Das geben aber die Daten aus unserer Sicht nicht her. Das entspricht auch nicht der Einschätzung, wenn man danach geht, in der ESMO-Skalierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt hat auch nach dem Anhaltspunkt gefragt. Wir haben „Anhaltspunkt“ und „gering“ gerade gehört. Dazu hat sich Herr Zortel gemeldet

Herr Zortel (Roche): Sie haben gerade über die Ergebnisse der Mortalität gesprochen. Hier ist es so, dass wir eine statistisch signifikante Risikoreduktion mit einer Hazard Ratio von 0,76 sehen. Gleichzeitig haben wir uns, um das Langzeitsprechen der Patienten anzuschauen, den präspezifizierten Endpunkt des Zweijahres-OS angeschaut. Hier sehen wir eine Risikoreduktion um mehr als 50 Prozent bei den Atezolizumab-Patienten.

Wenn man sich die Kaplan-Meier-Kurven anschaut, sieht man, dass die sich auf die Zeit trennen und getrennt bleiben. Jetzt ist es aber nicht die einzige Domäne, sondern wir haben noch weitere Domänen dargestellt, in denen ein Zusatznutzen dargestellt werden konnte. Eine davon ist die Verträglichkeit. Hier sehen wir bei den Patienten mit schweren UE einen beträchtlichen Zusatznutzen, weil wir hier auch eine Risikoreduktion um 34 Prozent in der Hazard Ratio sehen. Wenn man sich das Gesamtbild anschaut, hat man Vorteile im OS und in der Verträglichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Wortmeldungen von Herrn Eberhardt und Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Eines möchte ich zu bedenken geben: Wenn wir etwas in den letzten fünf Jahren über die Immuntherapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom gelernt haben, dann ist es das, dass der Benefit vor allen Dingen für eine Subgruppe von Patienten ein langfristiger Benefit ist. Wir haben das zum Nivolumab mit 14 Prozent Fünfjahresüberleben in den zwei großen Zulassungsstudien gesehen. Das zeigt sich letztlich in allen Stadien. Wir haben es im Stadium III gefunden, ein Benefit von 15 Prozent. Der Langzeitbenefit nach hinten hinaus ist immer der, der entscheidend ist. Da ist ein Zweijahresüberleben eine sehr gute Landmark-

Analyse. Ich finde, das muss man berücksichtigen. Die Patienten haben damit eine Chance, auch wenn sie wirklich schlecht sind, wenn sie einen schlechten ECOG, eine schlechte Ausgangssituation haben, eigentlich nur eine Monotherapie bekommen könnten. Die haben die Möglichkeit, ein längerfristiges Überleben zu bekommen. Wir können lange darüber diskutieren, ob das sehr schön ist oder nicht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Damit es präzise ist: Auf der ESMO-Skala: ESMO hat klinischen Benefit, das ist nicht Zusatznutzen, sondern eine eigene Kategorie. Aber da bekommt das Präparat 4 von 5 Punkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das haben Sie in Ihrer Stellungnahme ausdrücklich geschrieben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Das ist auf der Seite auch so publiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es nachgeschaut. Das ist okay. – Dann haben wir das, und ich gebe dem pU die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen. Frau Stuwe, bitte.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Ich fasse gerne die letzten 50 Minuten zusammen: Es waren viele Themenfelder. Erst einmal vielen Dank für die Diskussion und die Fragen. Bezüglich der Vergleichstherapie haben wir gehört, dass bei dieser höchst vulnerablen und auch heterogenen Patientenpopulation die Therapieentscheidung sehr individuell getroffen werden muss. Ich fand diese Rückmeldungen von den Behandlern sehr eindrücklich. Im Endeffekt ist unser Verständnis so, dass es auch so in der IPSOS-Studie möglich war.

Noch einmal: Es war eine globale Studie, die aber trotzdem in dieser Vergleichstherapie, in der Umsetzung den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt. Diese Diskussion bestärkt unsere Ansicht, dass die Daten zur Nutzenbewertung herangezogen werden müssten.

Die vorgelegten Daten des finalen Datenschnitts belegen die patientenrelevanten Vorteile, die aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen begründen, über alle untersuchten Endpunkte hinweg. Besonders wichtig ist mir, hervorzuheben, wir haben es gehört, dass es sich hier um Patienten handelt, die mit dem Rücken zur Wand stehen. Durch ihre Komorbiditäten, in der IPSOS-Studie waren es im Median sechs Komorbiditäten pro Patient, scheiden die meisten Patienten für die meisten Behandlungsoptionen aus. Atezolizumab eröffnet hier eine Möglichkeit, das Leben zu verlängern. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Stuwe, für diese Zusammenfassung. Ich bedanke mich bei Ihnen und Ihrem Team, bedanke mich bei den Klinikern. Wir sehen uns gleich wieder. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das zu diskutieren haben. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:55 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-311 Atezolizumab

Stand: Juli 2024

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

Atezolizumab [NSCLC, Erstlinie, Platin-ungeeignet]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, EGFR-, BRAF-, ROS1-, oder RET-Mutationen.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Atezolizumab (Beschlüsse vom 02.04.2020 und 19.11.2021) – Cemiplimab (Beschluss vom 20.01.2022) – Ipilimumab (Beschluss vom 03.06.2021) – Nivolumab (Beschluss vom 03.06.2021) – Pembrolizumab (Beschlüsse vom 19.09.2019 und 03.08.2017)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Tecentriq as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced NSCLC who are ineligible for platinum-based therapy.
Zytostatika:	
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Vindesin L01CA03	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Eldesine	
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Antikörper:	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq	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.
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.
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. [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-311 (Atezolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 5. 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	31
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	48
Referenzen	51

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AFA	Afatinib
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATEZO	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/central nervous system
CTX	Cytotoxic Chemotherapy
DAHTA	DAHTA Datenbank
DCR	Disease Control Rate
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation
LoE	Level of Evidence

M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINTE	Nintedanib
NIVO	Nivolumab
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PC	paclitaxel and carboplatin
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression Free Survival
Pt+B	Platinum plus Bevacizumab
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SQ	Squamous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Targeted Agent
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference.
WT	Wild Type

1 Indikation

Tecentriq als Monotherapie ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben.

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 32 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ferrara R et al., 2021 [7].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator

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

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

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, HRQoL, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 31st December 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

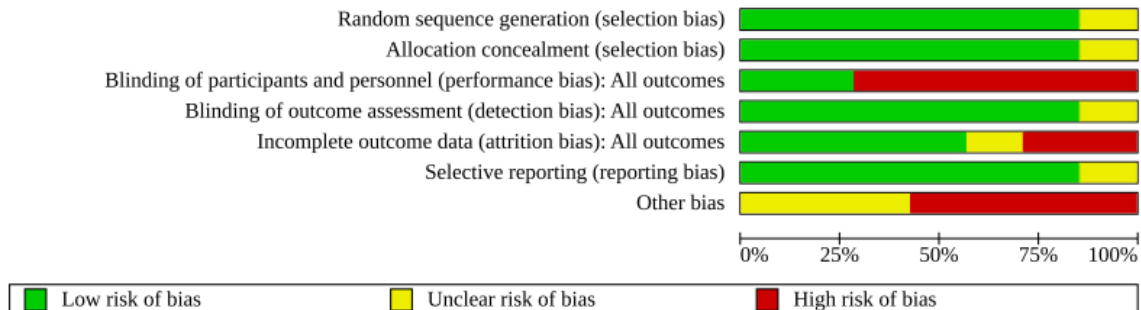
- 15 trials (seven completed and eight ongoing trials)
- Data for 5893 participants from seven trials comparing first-line single- (six trials) or double- (two trials) agent ICI with platinum-based chemotherapy, one trial comparing both firstline single- and double-agent ICIs with platinum-based chemotherapy.

Qualität der Studien:

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

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

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



Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Vasconcellos VF et al., 2020 [25].

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.

MethodikPopulation:

- 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

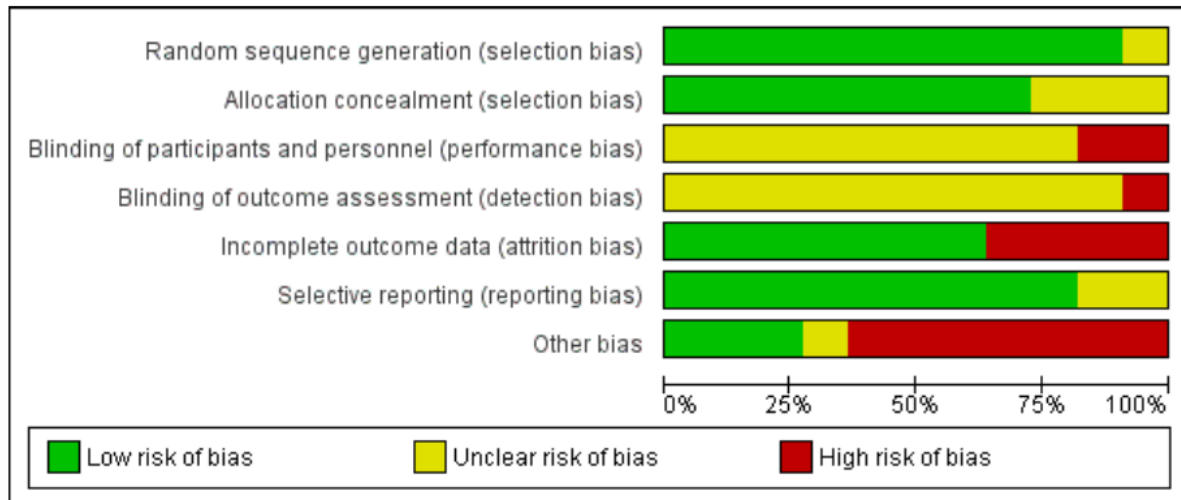
Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

- Gemischte Population; keine Subgruppenanalysen zu Therapielinie oder Stadium

3.2 Systematische Reviews

He M et al., 2021 [11].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with advanced NSCLC

Intervention/Komparator

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen studies with 3448 patients

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

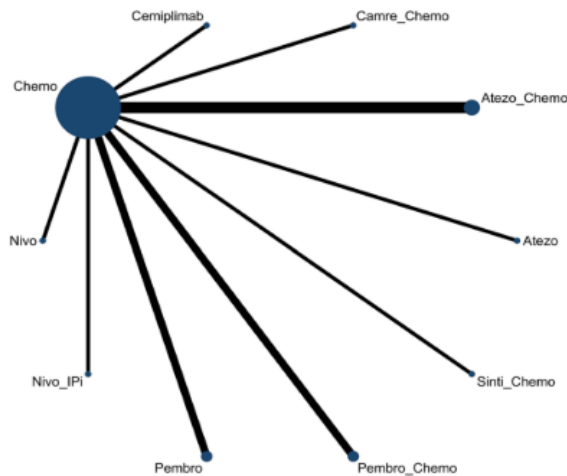


Fig. 2 Network plot of multiple therapies in the first-line treatment of advanced NSCLC with PD-L1 $\geq 50\%$

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Siehe auch:
Majem, M. et al., 2021 [20]
Freemantle, N. et al., 2022 [8]

Di Federico A et al., 2021 [5].

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.

MethodikPopulation:

- 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

ErgebnisseAnzahl 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 ($p \approx 0.0001$), 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 [4]
- García-González, J. et al., 2020 [9]
- Yi, K. et al., 2020 [31]

Wang DD et al., 2021 [28].

Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis.

Fragestellung

to conduct a network meta-analysis to compare the safety and efficacy of these immune checkpoint inhibitors (ICIs).

Methodik

Population:

- patients with advanced non-small cell lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitors

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase databases for English-language articles published up to December 20, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs, including 12,753 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Details of all included trials.

Study	Study characteristics					D-L1 expression			Patient characteristics			
	Treatment details	Sample size	Line of treatment	Histology types	Median follow-up (months)	≥50% (n)	1%-49% (n)	<1% (n)	% Male	% of current or former smokers	% of non-squamous	Median age
KEYNOTE -010	Pem Chemo	690 343	Second or late	Mixed	42.6	290 152	400 191	0 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% 74%	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:

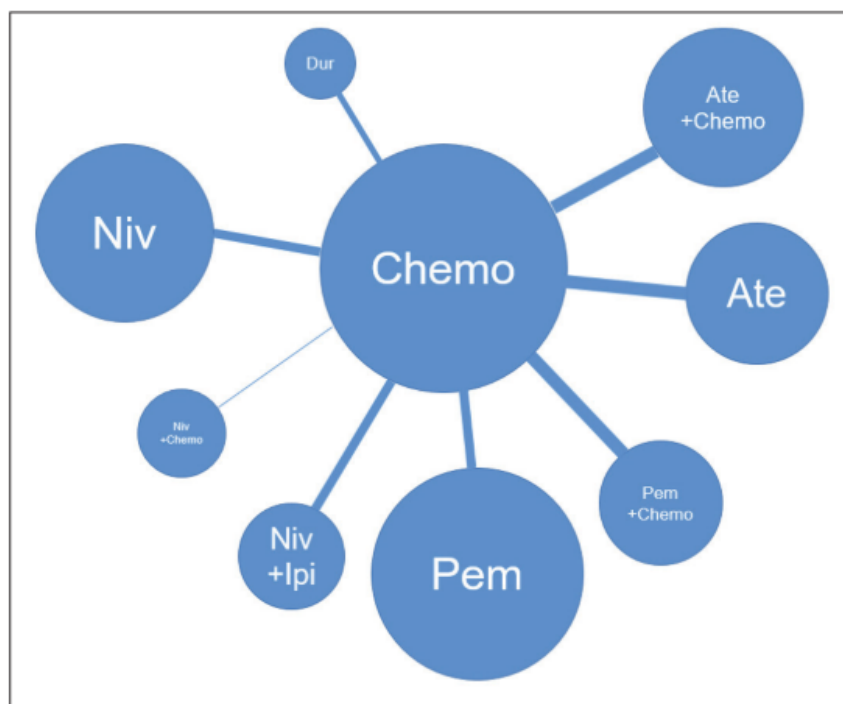


Figure 1. Network of eligible comparisons. The size of the nodes is proportional to the number of patients randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing the connected treatments. Abbreviations: Pem, pembrolizumab; Ate, atezolizumab; Dur, 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 $\geq 50\%$, 1-49%, and $< 1\%$, respectively.

- Nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, and durvalumab all had lower odds of grade 3 or greater treatment-related adverse events (TRAEs) compared to chemotherapy.
- With the addition of chemotherapy to any ICI regimen, the odds of TRAEs increased in a considerable and statistically significant way.

Anmerkung/Fazit der Autoren

While the pembrolizumab/chemotherapy combination was the most effective therapy in the overall cohort of all-comers, treatment preferences varied by treatment-line setting, tumor characteristics, and outcome of interest. In the first-line setting, the most effective treatments for patients with PD-L1 expressions of $\geq 50\%$, 1-49%, and $<1\%$ were atezolizumab, pembrolizumab/chemotherapy, and nivolumab/ipilimumab, respectively.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

- Liang, J. et al., 2020 [18]
- Jiang, M. et al., 2022 [13]
- Wang, L. et al., 2022 [28]
- Peng TR und Wu TW, 2019 [23]

Yang Y et al., 2021 [30].

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 patients

Intervention/Komparator:

- PD-1 + CT vs PD-L1 + CT

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, and major international scientific meetings were searched from inception dates to March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 phase III RCTs with 4253 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of patients comparing PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy or PD-1/PD-L1 inhibitors alone with chemotherapy in 8 randomized controlled trials included in the meta-analysis

Study	Author	Year	Trial phase	Study group (regime and no. of Pts.)	Control group (regime and no. of Pts.)	Inclusion criteria
CheckMate 227	Hellmann	2018	III	NIV plus PBC	177 PBC alone	160 Stage IV or recurrent NSCLC without targetable genetic aberration, with a high tumor mutational burden (≥ 10 mutations per megabase)
KEYNOTE-021	Langer	2016	III	PEM plus PBC	60 PBC alone	63 Stage IIIB or IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
KEYNOTE-189	Gandhi	2018	III	PEM plus PBC	410 PBC alone	206 Stage IV non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
KEYNOTE-407	Paz-Ares	2018	III	PEM plus PBC	278 PBC alone	281 Stage IV, squamous NSCLC
Impower 130	West	2019	III	ATE plus PBC	447 PBC alone	226 Stage IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
Impower 131	Jotte	2018	III	ATE plus PBC	343 PBC alone	340 Stage IV, squamous NSCLC
Impower 132	Papadimitrakopoulou	2018	III	ATE plus PBC	292 PBC alone	286 Stage IV non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration
Impower 150	Socinski	2018	III	ATE plus PBC	353 PBC alone	331 Stage IIIB or IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration

NIV nivolumab, PBC platinum-based chemotherapy, PEM pembrolizumab, ATE atezolizumab

Qualität der Studien:

- All of the studies were of high quality.

Studienergebnisse:

B Indirect Analysis

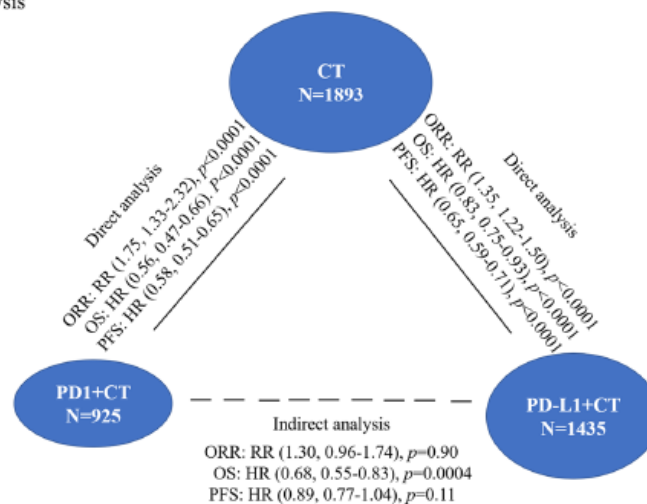


Fig. 3 Forest plots of progression-free survival (PFS) comparing PD-1+CT or PD-L1+CT versus chemotherapy alone and indirect comparison between PD-1+CT versus PD-L1+CT. In B, solid lines represented the existence of direct comparisons between treatment regimens, and dashed line represented the indirect comparison

between PD-1+CT versus PD-L1+CT. The size of the circle corresponds to the enrolled patient number. PD-1 anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, PD-L1 anti-PD-L1 immune checkpoint inhibitor, CT chemotherapy, ORR objective response rate, OS overall survival, PFS progression-free survival

- PD-1 + CT led to notably longer OS most in low/negative expression of PD-L1 for NSCLC patients compared with PD-L1 + CT.
- In terms of Grade 3–5 TRAEs, the results showed that PD-1 + CT and PD-L1 + CT exclusively increased the risk of adverse incidence than CT alone, especially for PD-L1 + CT ($p < 0.00001$).
- For subgroups including female, young patients, patients with nonsmoker, and EGFR/ALK wild-type, PD-1 + CT was associated with prolonged OS ($p < 0.05$).
- For no liver metastasis of NSCLC patients, obviously OS advantage for patients treated with PD-1 + CT compared to PD-L1 + CT was found.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This exploratory analysis from our meta-analysis demonstrated ICIs + CT provides a survival advantage over CT alone in a large proportion of metastatic NSCLC patients, and it is worth noting that in terms of tumor response, OS and PFS, the superiority of combined PD-1 + CT over PD-L1 + CT as a first-line treatment strategy for advanced NSCLC patients according to indirect analysis.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Li, L. et al., 2020 [17]

Dafni U et al., 2019 [2].

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 pembrolizumabcombination better than the atezolizumab-combination (HR=0.82 [0.70-0.97]). The combinations of ipilimumab with either nivolumab or chemotherapy are better than the ICI-monotherapies examined.

- PFS-NMA by histological subtype:
 - PFS results were reported separately for 2,120 squamous patients and 2,285 non-squamous from seven trials. For both subtypes, the combinations of either pembrolizumab or atezolizumab with chemotherapy are significantly better than chemotherapy-alone and not significantly different between them. The combination ipilimumab/chemotherapy, evaluated only in squamous patients, is no better than chemotherapy or nivolumab-monotherapy. Nivolumab shows an effect not significantly different than chemotherapy for the squamous patients, while significantly worse than chemotherapy for the non-squamous patients (pinteraction=0.074).
- PFS-NMA by PD-L1 category:
 - PD-L1 $\geq$ 50% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-high patients is based on eight trials evaluating four experimental treatments (N=1,742). The ICI/chemotherapy combinations of atezolizumab or pembrolizumab, are significantly better than chemotherapy-alone as well as the ICI-monotherapies examined, and no different between them. Pembrolizumab is also significantly better than chemotherapy and nivolumab.
 - PD-L1 < 1% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-negative patients is based on six trials evaluating four experimental treatments, all combinations of ICIs (with chemotherapy:3; dual-ICIs:1) (N=1,784), with no ICI-alone used for PD-L1-negative patients. The combination of nivolumab/chemotherapy is evaluated only for this cohort. Any tested combination of ICI/chemotherapy is significantly better than chemotherapy-alone (HRs: 0.69-0.74), with no treatment combination significantly better than another (HRs: 0.88-1.04). The dual-ICI combination (nivolumab/ipilimumab) is marginally non-significantly better than chemotherapy (p=0.058).
 - Intermediate PD-L1 (1 $\leq$ PD-L1 $\leq$ 49%) Cohort: For the subgroup of PD-L1-intermediate patients, results are more limited (five studies, 972 patients). The only treatments evaluated are the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab versus chemotherapy-alone. Both of the combinations are significantly better than chemotherapy-alone (HRpooled=0.55 [0.44-0.70]; HRpooled=0.68 [0.57-0.81]) while not different between them.
- OS-NMA for full study cohort
 - In the overall NMA model for OS, with data from 10 studies, initially nine experimental treatments are compared to the chemotherapy-alone control arm, including an indirect comparison of the bevacizumab combinations. The combinations of chemotherapy with without bevacizumab (NMA estimate: HR=0.75 [0.59-0.94]; HRpooled=0.85 [0.75-0.95], respectively) as well as the pembrolizumab-monotherapy (HR=0.81 [0.71-0.93]) show a significant OS benefit over chemotherapy-alone.
 - Based on the NMA estimates, the combination of pembrolizumab/chemotherapy is estimated to be consistently better than all other treatments evaluated (HRs: 0.51-0.72), while other promising treatments are ABC and pembrolizumab-monotherapy, followed by atezolizumab/ chemotherapy, all no different between them. Pembrolizumab-monotherapy and ABC are also better than the durvalumab/tremelimumab combination, with ABC also better than bevacizumab/chemotherapy. Excluding the non-significant interim analysis results on atezolizumab/chemotherapy combination, similar evidence for the OS benefit is provided (results not shown).
- OS-NMA by histological subtype

- OS results by histology were similar to the overall cohort regarding the combination of pembrolizumab/chemotherapy being the better treatment choice for both histological types, with also ABC and atezolizumab/chemotherapy in non-squamous. ABC is evaluated only in non-squamous, ipilimumab/chemotherapy only in squamous, while pembrolizumab-monotherapy (among others) could not be evaluated here.
- OS-NMA by PD-L1 category
 - PD-L1 < 1% Cohort: The NMA OS analysis for PD-L1-negative patients is based on five trials evaluating four experimental treatments (N=1325). Available immature OS information, from the non-significant interim analysis of IM131 is used for atezolizumab/chemotherapy along with the final OS data from IM130. Both combinations of pembrolizumab and atezolizumab with chemotherapy display a significant benefit over chemotherapy-alone (HRpooled=0.60 [0.45-0.80] and HRpooled=0.83 [0.69-1.00], respectively). Based on NMA estimates, durvalumab-monotherapy is worse than all combination treatments (pembrolizumab/chemotherapy, atezolizumab/chemotherapy, durvalumab/ not significantly different than the combination treatments of either atezolizumab/chemotherapy or durvalumab/tremelimumab).
 - Intermediate PD-L1 ($1 \leq \text{PD-L1} \leq 49\%$) 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 ICI-monotherapies of either pembrolizumab, nivolumab, or durvalumab exhibit significantly lower incidence of treatment-related severe AEs compared to chemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

A very strong message comes from this systematic review and NMA of ICI treatments as first-line, demonstrating the evidence-based definition of new standards of care for advanced NSCLC. First, chemotherapy is clearly inferior of any ICI and chemotherapy combination. Second, in ICI treatment combinations a backbone of chemotherapy is preferred than another ICI. The addition of chemotherapy to ICIs has enhanced the treatment efficacy as first-line treatment for advanced NSCLC patients. The NMA, subject to the limitations described, consistently suggests as preferred treatments, the combination of pembrolizumab/ chemotherapy and of atezolizumab/chemotherapy without or with bevacizumab (ABC: only OS available in non-squamous patients in the overall cohort). Pembrolizumab-monotherapy benefit in high-PDL1 is also confirmed,

inferior to pembrolizumab/chemotherapy for PFS but not different for OS in this specific subgroup of patients.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

- Wagner, G. et al. 2020 [26]
- Wang, D. et al., 2021 [27]
- Wang, Y. et al., 2022 [29]

Zhou Y et al., 2019 [32].

First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy.

Fragestellung

We evaluated the efficacy of pembrolizumab (pem) plus chemotherapy (chemo) versus pembrolizumab alone for the first-line treatment of patients with advanced NSCLC and a PD-L1 TPS of $\geq 50\%$ using indirect comparison meta-analysis.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- before November 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five trials involving 1289 patients

Charakteristika der Population:

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

Source	Histology	Therapeutic regimen	Chemotherapy Drug	No. of patients		NO. of response		PFS ^a (m)	HR for PFS	OS ^a (m)	HR for OS	Median Follow-up time (m)
				Pem/Pem + Chemo	Chemo	Pem/Pem + Chemo	Chemo					
KEYNOTE-021 2016, 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AC 1) carboplatin (5 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W)	20	17	16	6	NR	NR	NR	NR	23.9
KEYNOTE-189 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AP or AC 1) cisplatin (75 mg/m ² Q3W) or carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W)	132	70	81	16	NR	0.36 (0.25–0.52)	NR	0.42 (0.26–0.68)	10.5
KEYNOTE-407 2018	squamous	Pem + Chemo vs. Chemo	PC 1) carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) paclitaxel (200 mg/m ² Q3W) or nab-paclitaxel (100 mg/m ² Q1W)	73	73	44	24	8.0 vs. 4.2	0.37 (0.24–0.58)	NR	0.64 (0.37–1.10)	7.8
KEYNOTE-024 2016, 2017	squamous and nonsquamous	Pem vs. Chemo	AP or AC or PC or GP or GC 1) cisplatin (75 mg/m ² Q3W) or carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) or paclitaxel (200 mg/m ² Q3W) or Gemcitabine (1250 mg/m ² d1, d8 of Q3W)	154	151	70	45	10.3 vs. 6.0	0.50 (0.37–0.68)	30.0 vs. 14.2	0.63 (0.47–0.86)	25.2
KEYNOTE-042 2018	squamous and nonsquamous	Pem vs. Chemo	AC or PC 1) carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) or paclitaxel (200 mg/m ² Q3W)	299	300	118	96	7.1 vs. 6.4	0.81 (0.67–0.99)	20.0 vs. 12.2	0.69 (0.56–0.85)	12.8

^aData presented as "Pem/Pem + Chemo vs. Chemo"

Abbreviation: Pem Pembrolizumab, Chemo Chemotherapy, NR Not Reported, HR Hazard Ratio, PFS Progression-free Survival, OS Overall survival

Qualität der Studien:

Supplemental Table 1. Quality assessment: risk of bias by Cochrane Collaboration's tool

Trial	Sequence generation	Allocation Concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other source of bias
KEYNOTE-021 2016, 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Inadequate (PFS, OS was not reported)	
KEYNOTE-189 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-407 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-024 2016, 2017	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 2018	Adequate	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent Radiologic review)	Adequate	Adequate	Data from the abstract and the presentation slides

Studienergebnisse:

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Kim R et al. 2019 [14]

Liu J et al., 2020 [19].

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

- Yang
- or squamous NSCLC was categorized for subgroup analysis

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]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate (ORR, PFS was not reported)	Data from the abstract and the presentation slides
KEYNOTE-189 [7]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-407 [10]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
IMpower-130 [11]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
IMpower-131 [14,18]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate	Data from the abstract and the presentation slides
IMpower-132 [15]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate	Data from the abstract and the presentation slides
IMpower-150 [13,19]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	

Studienergebnisse:

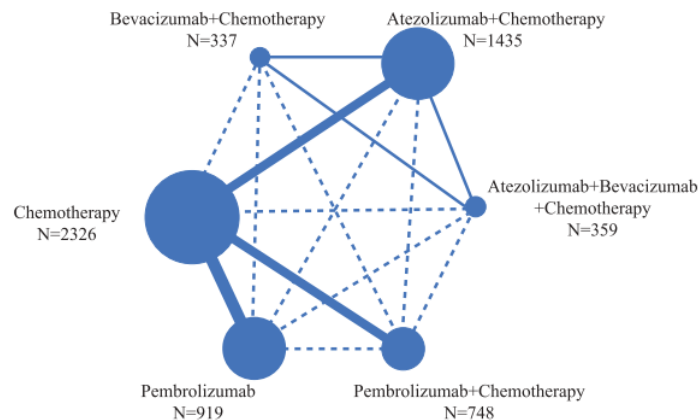


Figure 2. Network structure for all the included trials. Each circular node represents a treatment type. The circle size is proportional to the total number of patients. The width of lines is proportional to the number of studies performing head-to-head comparisons in the same study, and the dotted line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

- NMA for non-squamous NSCLC

PD-L1 $\geq 50\%$ cohort For PD-L1-high patients, the PFS-NMA and the OS-NMA were based on six separate trials. ORR-NMA was not possible, between ABC and PC or Pembrolizumab alone, because connections could not be established due to the lack of AC data.

- For PFS, ABC appears superior to PC; however,; these intervention strategies were both significantly more effective than Pembrolizumab alone (HR 0.37, 95% CI 0.19–0.75 for ABC; HR 0.51, 95% CI 0.31–0.76 for PC), BC (HR 0.33, 95% CI 0.22–0.51 for ABC; HR 0.45, 95% CI 0.24–0.86 for PC) and chemotherapy alone (HR 0.27, 95% CI 0.13–0.52 for ABC; HR 0.36, 95% CI 0.25–0.52 for PC). AC was significantly superior to BC (HR 0.63, 95% CI 0.43–0.92) and chemotherapy alone (HR 0.50, 95% CI 0.35–0.71). Pembrolizumab alone was marginally superior to BC (HR 0.89, 95% CI 0.51–1.50), but was substantially more effective than chemotherapy alone (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.83).
- For OS, PC performed significantly better than BC (HR 0.38, 95% CI 0.16–0.87) and chemotherapy alone (HR 0.42, 95% CI 0.26–0.68). Pembrolizumab alone performed significantly better than chemotherapy alone (HR 0.67, 95% CI 0.57–0.78). Although there were no statistically significant difference between treatment groups, except for those previously mentioned.

Intermediate PD-L1 ($1\% \leq \text{PD-L1} < 50\%$) cohort

- For PD-L1-intermediate patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on five trials.
- ORR-NMA was not analyzed for PD-L1-high patients analysis due to the missing AC connection. It was also not possible to analyze Pembrolizumab alone in this cohort due to the lack of PFS data.
- For PFS, ABC appears superior to PC, AC, and was significantly more effective than BC (HR 0.55, 95% CI 0.42–0.73) and chemotherapy alone (HR 0.48, 95% CI 0.31–0.76). AC (HR 0.69, 95% CI 0.54–0.89) and PC (HR 0.55, 95% CI 0.37–0.81) were significantly more effective than chemotherapy, although there was only a marginal improvement compared to BC (HR 0.79, 95% CI 0.61–1.00 for AC; HR 0.63, 95% CI 0.37–1.10 for PC). There were no significant differences among ABC, AC, and PC in terms of progression-free survival.

- For OS, PC appears superior to chemotherapy alone (HR 0.55, 95% CI 0.34–0.89). Although there was no significant difference when comparing ABC, AC, PC, pembrolizumab alone, BC, and chemotherapy.

PD-L1 < 1% cohort

- For PD-L1-low patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on three. ORR-NMA was not analyzed due to the missing AC connection, for the same reason as for the PD-L1-high expression analysis. Pembrolizumab alone was also not analyzed due to the lack of data.
- For PFS, ABC appears to provide a significant improvement compared with AC (HR 0.68, 95% CI 0.50–0.93), PC (HR 0.56, 95% CI 0.34–0.93), BC (HR 0.75, 95% CI 0.60–0.94) and chemotherapy alone (HR 0.42, 95% CI 0.29–0.61). AC (HR 0.62, 95% CI 0.50–0.75) performed significantly better than chemotherapy and appears superior to PC. Although PC appears inferior to BC while being superior to chemotherapy alone. BC was significantly more effective than chemotherapy alone (HR 0.56, 95% CI 0.42–0.75).
- PC appears superior to chemotherapy in terms of OS (HR 0.59, 95% CI 0.38–0.92). However, there was no significant difference among other interventions in terms of overall survival.
- NMA for squamous non-small cell lung cancer
 - For PD-L1-high patients with squamous NSCLC, the ORR NMA, PFS-NMA, and OS-NMA were both based on separate five trials.
 - For ORR: PC (OR 1.80, 95% CI 1.30–2.70) and Pembrolizumab alone (OR 1.30, 95% CI 1.10–1.60) performed significantly better than chemotherapy alone. PC and AC also appear superior to Pembrolizumab alone.
 - For PFS: PC was significantly more effective than Pembrolizumab alone (HR 0.53, 95% CI 0.33–0.84) and chemotherapy alone (HR 0.37, 95% CI 0.24–0.58). Pembrolizumab appears to provide a significant benefit compared to chemotherapy alone (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.84). AC on the other hand appears inferior to PC, yet superior to Pembrolizumab alone.
 - For OS: PC appears superior to Pembrolizumab alone. Both AC (HR 0.56, 95% CI 0.32–0.99) and Pembrolizumab alone (HR 0.67, 95% CI 0.57–0.80) performed significantly more effectively than chemotherapy alone.
 - For patients with intermediate PD-L1 expression, AC (HR 0.70, 95% CI 0.53–0.92) and PC (HR 0.56, 95% CI 0.39–0.80) were significantly more effective than chemotherapy in terms of PFS and PC appears significantly superior to both chemotherapy alone (HR 0.57, 95% CI 0.36–0.90) and AC in terms of overall survival. For PD-L1-negative patients, PC appears significantly superior to chemotherapy alone in terms of ORR (OR 1.50, 95% CI 1.20–2.10), PFS (HR 0.68, 95% CI 0.47–0.98) and OS (HR 0.61, 95% CI 0.38–0.98). There was no identifiable difference among the other regimens included.
- NMA for safety analysis
 - Patients with low grade and grade 3–5 AEs perhaps benefit more from PC and Pembrolizumab alone compared to BC (OR 0.95, 95% CI 0.91–0.99 for PC, OR 0.69, 95% CI 0.64–0.74 for Pembrolizumab alone for grade 1–5 AEs; OR 0.73, 95% CI 0.61–0.88 for PC, OR 0.33, 95% CI 0.26–0.42 for Pembrolizumab alone for grade 3–5 AEs). ABC and AC appear significantly less safe than PC with an OR 1.60 (95% CI 1.30–1.90 for grade 3–5 AEs for ABC) and an OR 1.20 (95% CI 1.10–1.30 for grade 3–5 AEs for AC). Pembrolizumab alone appears to be the safest intervention among the regimens analyzed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidence from this study suggests combined immunotherapies are superior to Pembrolizumab alone for PD-L1 $\geq 1\%$ but especially for PD-L1 $\geq 50\%$. For advanced non-squamous NSCLC, BC can also be recommended as an initial first-line treatment for PDL1 $\geq 1\%$. Combined immunotherapies can still be recommended for PD-L1-negative patients with advanced NSCLC, but ABC can be recommended specifically for those with non-squamous NSCLC. This study suggests PD-L1 expression may shed light on individual response differences although there are other potential predictive biomarkers which could be factored into identify and target specific populations who respond best to specific combinations. This new collaborative, biomarker-driven phase in research, necessitates bridging traditional boundaries between basic medical and clinical research, where interdisciplinary research teams record and report more sophisticated data. This additional knowledge will help to align specific combinations to specific patient groups, although of course, further research is required.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

- Cao, R. et al., 2019 [1]
- Herbst, R. et al., 2021 [12]

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [16].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (AWMF-Registernr. 020-007)

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [15].

Fragestellung

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Version von 2018

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Diese Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig maximal jedoch 5 Jahre (2027).

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierung für den Zeitraum 2016-2022

LoE

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

GoR

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

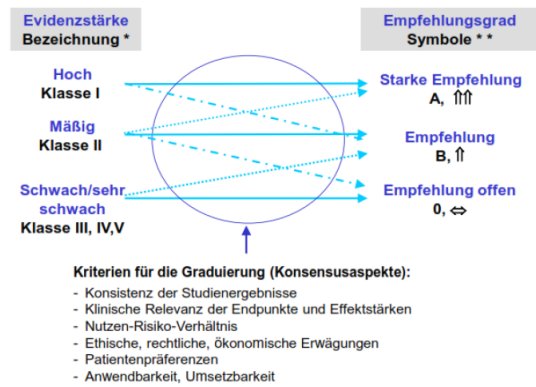


Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten 'body of evidence', schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;
 **: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).
 Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [1]

Empfehlungen

8.55	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel– wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten. Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.64	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab angeboten werden	
Level of Evidence 2	[938]	
	Konsens	

8.6.2.1 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 0-1

8.71	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll: - eine Monotherapie mit Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder - Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab mit Chemotherapie als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[944] , [945] , [946] , [947] , [948]	
	Starker Konsens	

8.6.2.2 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von < 50 % und ECOG 0-1

8.72	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression < 50% sowie einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab/Ipilimumab.	
Level of Evidence 1b	[944] , [801] , [950]	
	Starker Konsens	

8.73	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[951] , [791] , [952] , [953] , [954] , [955] , [956] , [957] , [958] , [959]	
	Starker Konsens	

8.6.2.3 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von ≥ 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 + Ipilimumab über 2 Jahre.	
Level of Evidence 1a	[653] , [984] , [944] , [802] , [985] , [946] , [986] , [987] , [988] , [989] , [990] , [947] , [948]	
	Starker Konsens	

8.79	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ 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	<u>Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI basierte Therapie</u> 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 ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Daly ME et al., 2022 [3].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non–small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1990 through 2021

LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Unresectable disease:

- Recommendation 5.1.: Patients with stage III NSCLC who are medically or surgically inoperable and with good performance status should be offered concurrent instead of sequential chemotherapy and radiation therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2.: Concurrent chemotherapy delivered with radiation therapy for definitive treatment of stage III NSCLC should include a platinum-based doublet, preferably cisplatin plus etoposide, carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus pemetrexed (non-squamous only), or cisplatin plus vinorelbine (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
Qualifying Statement: Carboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin.
- Recommendation 5.3.: Patients with stage III NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation but are candidates for chemotherapy should be offered sequential chemotherapy and radiation therapy over radiation alone (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 5.4.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation should be treated to 60 Gy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.5.: Doses higher than 60 Gy and up to 70 Gy may be considered for selected patients, with careful attention to doses to heart, lungs, and esophagus (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.6.: Patients with stage III NSCLC receiving definitive radiation without chemotherapy in standard fractionation may be considered for radiation dose escalation and for modest hypofractionation from 2.15 to 4 Gy per fraction (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 5.7.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation without disease progression during the initial therapy should be offered consolidation durvalumab for up to 12 months (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying Statement: There is insufficient evidence to alter the recommendation for consolidation durvalumab following concurrent chemoradiation for molecularly defined subgroups (namely, patients with an oncogenic driver alteration or those with low or no expression of programmed death-ligand 1)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [21].

Lung cancer: diagnosis and management

- This guideline replaces CG121.
- This guideline is the basis of QS17.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17).

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- NICE initially produced guidance on the diagnosis and treatment of lung cancer in February 2005, which was substantially updated and replaced in 2011 and has since

been partially updated in March 2019. However pleural interventions were not included in either update, and so the recommendations below on pleural effusion date back to development of the original guideline in February 2005.

- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018.

LoE

- trifft nicht zu (sieh sonstige methodische Hinweise)

GoR

- To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

The guideline committee discussed the review questions and the need for clinical guidance in this area [note: systemic anti-cancer therapy] and agreed that instead of updating the chemotherapy for NSCLC recommendations (2005 recommendations 1.4.40 – 1.4.43) the guideline update should develop an algorithm outlining the treatment pathway for systemic anti-cancer therapy treatments. This algorithm would provide a clear overview and contextualisation of systemic anti-cancer therapy treatments.

In March 2019, we reviewed the evidence and made new recommendations on:

- intrathoracic lymph node assessment
- brain imaging for people with non-small-cell lung cancer
- radical radiotherapy (including stereotactic ablative radiotherapy [SABR]) for people with non-small-cell lung cancer
- chemoradiotherapy and surgery for people with stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer
- thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation for people with small-cell lung cancer

We checked this guideline in June 2019. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

Updates-Kennzeichnung:

- These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].
- Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

Non-Squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV

EGFR-TK mutation

- 1.4.45 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation:
 - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on afatinib, erlotinib and gefitinib.

ALK gene rearrangement

- 1.4.46 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the anaplastic lymphoma kinase-positive gene rearrangement:
 - for first-line systemic treatment, see the NICE technology appraisal guidance on crizotinib, ceritinib and alectinib

PDL1 $\geq$ 50% and no gene mutation or fusion protein

- 1.4.47 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at 50% or above and who have no gene mutation or fusion protein:
 - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pembrolizumab combination

ROS1 positive

- 1.4.48 For guidance on treatment for stage IIIB and IV ROS1-positive non-squamous NSCLC:
 - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on crizotinib

No gene mutation or fusion protein and PD-L1<50%

- 1.4.49 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people who do not have a gene mutation, fusion protein or biomarker:
 - see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab combination and pemetrexed with cisplatin or offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy.

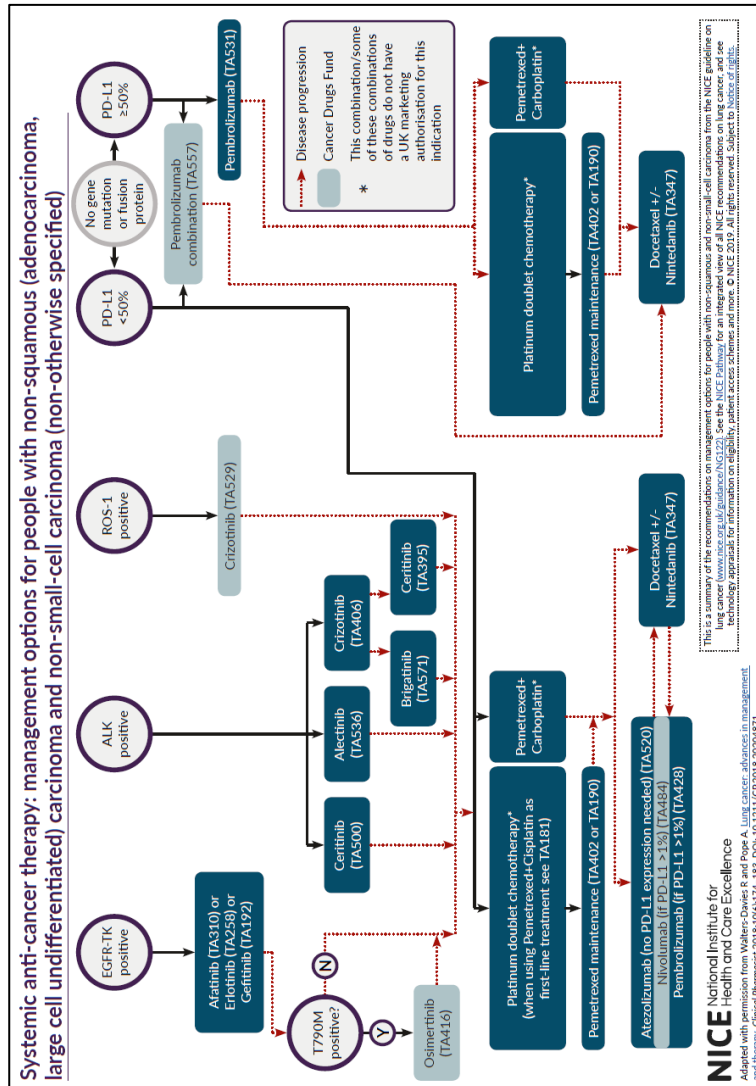
Squamous non-small-cell lung cancer

- PDL1 $\geq$ 50%: For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at or above 50%:
 - for initial treatment, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin or carboplatin

PDL1<50%

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

Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer (non-squamous)



Recherche/Suchzeitraum:

evidence identified through online searches of PubMed June 2018 through December 2021

LoE/GoR

GRADE

Empfehlungen

Recommendations

Recommendation 1.5 (note numbering change: 2020 1.5 will become 2022 1.8). In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%; [Table 1](#)), nonsquamous cell carcinoma (non-SCC), and performance status (PS) 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 1.6. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 1.7. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 2.7. In addition to 2020 options, for patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 3.3 (note numbering change: 2020 3.3 will become 2022 3.6). In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), squamous cell carcinoma (SCC), and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

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

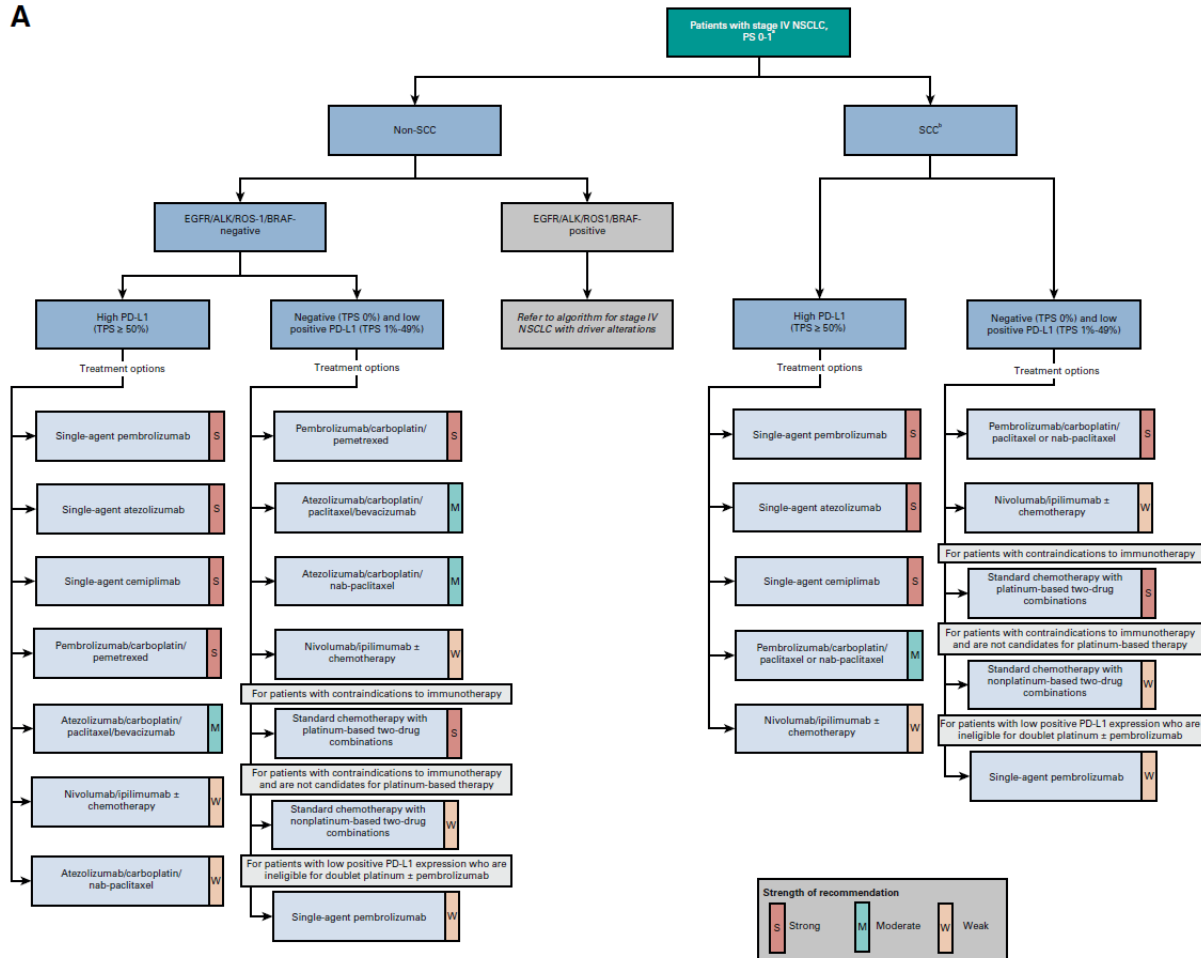
Recommendation 3.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 4.5. In addition to 2020 recommendations 4.1-4.4, for patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 5.1. For patients with non-SCC who received an immune checkpoint inhibitor and chemotherapy as first-line therapy, clinicians may offer paclitaxel plus bevacizumab in the second-line setting (Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 6.1. For the majority of patients with non-SCC, who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint inhibitor therapy (in either sequence), clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel or paclitaxel plus bevacizumab in the third-line setting (Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).

A



Passiglia F et al., 2020 [22].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [6]

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

Strength of recommendation The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
- Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Recommendations

Table 1
Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring "classic" (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with osimertinib should be considered as treatment of choice, compared to first-generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib).	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring "classic" (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with an <i>EGFR</i> inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>EGFR</i> mutations, who experienced radiological progression to first/second generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy).	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with alectinib should be considered as treatment of choice compared to crizotinib.	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib or ceritinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for

Table 2
Clinical Recommendations for the Treatment of non oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with <i>EGFR/ALK</i> wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 50 %, first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice	Strong for
Low	For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option.	Conditional for

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh ^"Lung Neoplasms"]
3	{OR #1-#2}
4	(((((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	nsclc*:ti,ab,kw
8	{OR #3, #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. **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.
2. **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.
3. **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.
4. **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.
5. **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.
6. **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.
7. **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>.
8. **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.
9. **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).
10. **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.
11. **He M, Zheng T, Zhang X, Peng Y, Jiang X, Huang Y, et al.** First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq 50\%$: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother* 2022;71(6):1345-1355.
12. **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.

13. **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.
14. **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.
15. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 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.
16. **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.
17. **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.
18. **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.
19. **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.
20. **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).
21. **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>.
22. **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.
23. **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.

24. **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.
25. **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>.
26. **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.
27. **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.
28. **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.
29. **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.
30. **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.
31. **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.
32. **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-311

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Gruppe der Patientinnen und Patienten (Pat.), die als Platin-ungeeignet angesehen werden, ist heterogen. Relevante Faktoren sind

- schlechter Allgemeinzustand, definiert durch ECOG PS ≥ 2 aufgrund
 - der Grundkrankheit
 - von Komorbidität
- Kontraindikationen sowohl gegen Cis- als auch gegen Carboplatin.

Daraus ergibt sich für Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben, die Empfehlung zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- molekular zielgerichtete Therapie
- Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Mono-Chemotherapie
- Best Supportive Care

Stand des Wissens

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben

Nicht für Platin geeignet

Die Gruppe von Pat., die nicht für eine Platin-haltige Chemotherapie geeignet sind, ist sehr heterogen [1-3]. Sie umfasst vor allem ältere Pat. im Alter >70 Jahre und/oder Pat. in reduziertem Allgemeinzustand (AZ). Letzterer kann durch einen ECOG PS ≥ 2 beschrieben werden. Wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem durch das fortgeschrittene, metastasierte Lungenkarzinom bedingt ist, kann eine intensitätsreduzierte Therapie begonnen mit dem Ziel begonnen werden, die Intensivität bei gutem Ansprechen und Verbesserung des AZ zu steigern. Wir orientieren uns in der Stellungnahme an den Pat., bei denen eine Persistenz des reduzierten AZ aufgrund von Alter und/oder Komorbidität zu erwarten ist.

Spezifische Kontraindikationen gegen eine Platin-haltige Therapie sind vor allem

- Cisplatin: schwere Myelosuppression, Neuropathie, vorbestehende Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <60 ml/min), Beeinträchtigung des Gehörs
- Carboplatin: schwere Myelosuppression, schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min), Neuropathie.

Die Entscheidung über das Bestehen einer relativen oder absoluten Kontraindikation wird individuell getroffen und ist Gegenstand der gemeinsamen Nutzen-Risiko-Abschätzung im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung.

Therapieoptionen

- Molekular stratifizierte Therapie (außer EGFR-Mutationen und ALK-Positivität): Hier werden Arzneimittel eingesetzt, deren Wirksamkeit und Sicherheit in der Erst- oder Zweitlinientherapie nachgewiesen ist:
 - *BRAF V600E*-Mutation: Dabrafenib + Trametinib [4]
 - *HER2*-Amplifikationen und -Mutationen [5]
 - *KRAS G12C* Mutation: Sotorasib [6, 7]
 - *c-METex14* Mutation: Capmatinib oder Tepotini

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben

- *NTRK*-Translokationen: Entrectinib oder Larotrectinib [10, 11]
- *RET*-Translokationen: Pralsetinib oder Selpercatinib [12, 13]
- *ROS1*-Translokationen: Crizotinib oder Entrectinib [14, 15, 16]

- Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - Expression des Immunmarkers PD-L1 auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen und/oder Expression des Immunmarkers PD-L1 auf $\geq 10\%$ der Immunzellen anteilig an der Gesamttumorfläche: Atezolizumab [17]
 - Expression des Immunmarkers PD-L1 auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen: Cemiplimab [18] oder Pembrolizumab [19]
 - unabhängig von der Expression des Immunmarkers PD-L1 (off label): Atezolizumab [20], Pembrolizumab [21]
- Monochemotherapie
 - Gemcitabin [22, 23]
 - Vinorelbin [22]
 - ggf. Docetaxel [24, 25], Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinom) [26]
- Best Supportive Care

Die supportive Behandlung erfolgt Symptom-orientiert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben

Die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen sind oben dargestellt.

Literatur / Referenzen

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Postmus PE, Kerr KM, Outkerk M et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28 Suppl 4:iv1-iv21, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx222](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222)
4. 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
5. Li BT, Smit EF, Goto Y et al.: DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2022 386:241-251, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2112431](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112431)
6. Skoulidis F, Li BT, Price TJ et al.: Sotorasib for Lung Cancer with KRAS p.G12C Mutation. N Engl J Med Jun 4, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2103695](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695)
7. 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>
8. Wolf J, Seto T, Han JY et al.: Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben

Cell Lung Cancer. N Engl J Med 383:944-957, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2002787](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787)

9. Paik PK, Felip E, Veillon R et al.: Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med 383:931-943, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2004407](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407)
10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 378:731-739, 2018. /NEJMoa1714448 DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
11. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
12. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW et al.: Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol 22:959-969, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00247-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00247-3)
13. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al.: Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 383: 813–824, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005653)
14. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol 30:1121-1126, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz131](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131)
15. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al.: Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. J Thorac Oncol 14:1266-1276, 2019. DOI: [10.1016/j.jtho.2019.03.020](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.020)
16. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al.: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 21:261-270, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4)
17. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 383:1328-1339, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346)

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben

18. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 397:592-604, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
19. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. [DOI:10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
20. Lee SM, Schulz C, Pabhash K et al.: IPSOS: Results from a phase 3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) vs single-agent chemotherapy (chemo) in patients (pts) with NSCLC not eligible for a platinum-containing regimen. ESMO Congress 2022, LBA11. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/ipsos-results-from-a-phase-iii-study-of-first-line-1l-atezolizumab-atezo-vs-single-agent-chemotherapy-chemo-in-patients-pts-with-nsclc-not>
21. Middleton G, Brock K, Savage J et al.: Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. Lancet Resp. Med 8:895-905, 2020. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30033-3)
22. Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al.: Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet 378:1079-1088, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60780-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60780-0)
23. Perol M, Chouaid c, Perol D et al.: Randomized, Phase III Study of Gemcitabine or Erlotinib Maintenance Therapy Versus Observation, With Predefined Second-Line Treatment, After Cisplatin-Gemcitabine Induction Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 30: 3516-3524, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.39.9782](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.9782)
24. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al.: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with

Kontakt Daten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben

platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 18:2354-2362. 2000. DOI: [0.1200/JCO.2000.18.12.2354](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2354)

25. Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE et al.: Aflibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. J Clin Oncol 30:3640-3647, 2012; DOI: [10.1200/JCO.2012.42.6932](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.6932)

26. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 22:1589-1597, 2004; DOI: [10.1200/JCO.2004.08.163](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.163)