

# Zusammenfassende Dokumentation

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

Ipilimumab

Vom 3. Juni 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	29
4.	Verfahrensablauf.....	29
5.	Beschluss .....	31
6.	Anhang .....	49
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	49
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>60</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	60
2.	Bewertungsentscheidung.....	60
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
2.2	Nutzenbewertung .....	60
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>61</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	62
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	66
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	67
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	67
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	69
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	69

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....	159
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	166
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	170
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	177
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	182
5.7	Stellungnahme der DGHO, DGP, AIO .....	188
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>223</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	223
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	234

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Ipilimumab (Yervoy) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 5. November 2020 hat Yervoy die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Dezember 2020, 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 Ipilimumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter

Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Ipilimumab 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ipilimumab 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 Ipilimumab (Yervoy) gemäß Fachinformation**

Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Pembrolizumab als Monotherapie

---

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

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

*oder*

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

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

*oder*

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

*oder*

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder

ALK-Translokation, grundsätzlich die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Entrectinib, Crizotinib, Dabrafenib, Trametinib, Bevacizumab, Atezolizumab und Pembrolizumab zur Verfügung.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie oder Operation als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Entrectinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 18. Februar 2021
  - Atezolizumab: Beschlüsse vom 2. April 2020
  - Pembrolizumab: Beschlüsse vom 19. September 2019
  - Pembrolizumab (PD-L1 Expression: TPS  $\geq$  50 %): Beschluss vom 3. August 2017
  - Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
  - Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
  - Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017

Richtlinien:

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

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

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.

In der Erstlinienbehandlung wird aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % (TPS) differenziert:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq$  50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

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

die Pembrolizumab-Monotherapie einen aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Pembrolizumab ist nur für metastasierte Patienten mit TPS  $\geq$  50 % zugelassen.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von  $\geq$  50 % (TPS) auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie). Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Auf dieser Datenbasis wird Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % (TPS) wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Der Stellenwert dieser Pembrolizumab-Kombination beim plattenepithelialen NSCLC ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, sie wird derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % (TPS) wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % (TPS) wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $<$  50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Für Patienten mit einer PD-L1 Expression  $<$  50% (TPS) stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte.

Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption für Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $<$  50 % (TPS) ein.

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

Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das plattenepitheliale NSCLC ausgesprochen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) wurde auf Basis der Studie KEYNOTE 407 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber (nab-)Paclitaxel maßgeblich basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben ausgesprochen. Derzeit geht aus den in der Recherche und Synopse der Evidenz identifizierten Leitlinien noch keine eindeutige bzw. einhellige Empfehlung für den Einsatz der genannten Kombinationstherapie hervor. Jedoch wird angesichts der im Rahmen des Beschlusses über die Nutzenbewertung dargelegten positiven Behandlungseffekte der Kombination aus Pembrolizumab und Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel diese derzeit für Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) als eine zweckmäßige Vergleichstherapie (nur bei plattenepithelialer Histologie) angesehen.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) ausgesprochen, da keine verwertbaren Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

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

Da Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Kombinationschemotherapie angewendet wird, kommen Monochemotherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

In der Gesamtschau hat der G-BA für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq$  50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor, da er keine geeigneten Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren konnte. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der seit August 2017 laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie CA209-9LA heran, in der Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und einer platinbasierten Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen wird. Die Studie CA209-9LA wird in 103 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit plattenepithelialem und nicht plattenepithelialem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\leq$  1 unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand (PD-L1)-Expression eingeschlossen. Die Einschlusskriterien der Studie CA209-9LA umfassten zusätzlich Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie. Dies traf jedoch nur auf 2 % der eingeschlossenen Patienten zu. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen konnten in die Studie

eingeschlossen werden, wenn sich die neurologische Symptomatik mindestens 2 Wochen vor Einschluss in die Studie auf den Ausgangsbefund zurückgebildet hatte und die Patienten entweder keine Corticosteroide erhielten oder eine stabile oder abnehmende Dosierung von < 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag.

In (platteneitheliale Histologie vs. nicht platteneitheliale Histologie) und Geschlecht (männlich vs. weiblich). Patienten mit nicht quantifizierbarem PD-L1-Status (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden für die Stratifizierung der Population mit PD-L1-Expression < 1 % zugeordnet. Die Therapie mit Ipilimumab sowie Nivolumab entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die maximale Behandlungsdauer für Ipilimumab + Nivolumab beträgt 24 Monate.

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

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Ermessen des Prüfarztes auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Ein Wechsel von Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach Krankheitsprogression war nicht gestattet.

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

Die Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Studienende beobachtet.

Für die Nutzenbewertung wurde der 2. Datenschnitt vom 9. März 2020 herangezogen, welcher der a priori geplanten finalen Analyse für das Gesamtüberleben entspricht. Die Analyse war nach 402 Ereignissen geplant.

#### *Zur Studienpopulation*

Das mediane Alter der in die Studie CA209-9LA eingeschlossenen Patienten lag bei 65 Jahren, es wurden nur wenige Patienten mit einem Alter von 75 Jahren oder älter eingeschlossen und der Allgemeinzustand war gemäß der Einschlusskriterien der Studie gut oder sehr gut (ECOG-Performance Status 0-1). Das mediane Alter in der Zielpopulation der Patienten mit NSCLC liegt laut EPAR (Fußnote: EPAR S. 155) hingegen bei 71 Jahren. Laut Fachinformation sind die Daten von älteren Patienten (≥ 75 Jahre) aus der Studie CA209-9LA begrenzt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten sollte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden. Darauf haben auch die medizinischen Fachgesellschaften in der Stellungnahme zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hingewiesen.

#### *Relevante Teilpopulation der Studie CA209-9LA - PD-L1 Status*

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie CA209-9LA heran. Hierbei handelt es sich um Patienten mit metastasiertem, nicht

platteneitheliale oder platteneitheliale NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % aufweisen (N = 497). Patienten mit nicht quantifizierbarer PD-L1-Expression (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden nicht in die Teilpopulation eingeschlossen.

#### *Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Anwendung von Carboplatin gemäß der Arzneimittel-Richtlinie*

Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen Drittgenerationszytostatika. Gemäß aktueller Fassung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie kann Carboplatin im Off-Label-Use bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verordnet werden. Gemäß der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich bei Carboplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatika um eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit in der Studie CA209-9LA adäquat umgesetzt.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie CA209-9LA definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „adäquat behandelte Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ für das Gesamtüberleben vor. In beiden Subgruppen wird ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie festgestellt, wobei bei Patienten mit adäquat behandelten Hirnmetastasen ein größerer Vorteil unter der Therapie von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie zu erkennen ist.

Diese Effektmodifikation zeigt sich in keinem weiteren patientenrelevanten Endpunkt. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden dargestellt, führen jedoch zu keinen diesbezüglich spezifischen Aussagen in der Gesamtbewertung.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie CA209-9LA einen sekundären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (BIRC) gemäß den RECIST v1.1-Kriterien erhoben. PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum der dokumentierten Progression oder Tod.

Im Interventionsarm zeigte sich unter der Therapie von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm.

Bei dem 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 erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST v1.1-Kriterien). 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 (LCSS-ASBI) und Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Die Symptomatik wird in der Studie CA209-9LA mittels des Average Symptom Burden Index des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS-ASBI) erhoben.

Der allgemeine Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D-VAS) erhoben. Der LCSS-ASBI und der EQ-5D wird alle 3 Wochen nach der Ausgangserhebung in den ersten 6 Monaten, danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungstermine (Follow-up) erhoben. Zudem wird der EQ-5D-Fragebogen an den anschließenden Überlebensvisiten (alle 3 Monate im 1. Jahr der Nachbeobachtungsphase, danach alle 6 Monate) erhoben.

In seiner schriftlichen Stellungnahme stellt der pharmazeutische Unternehmer klar, dass sich die Definition „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ auf alle weiteren Folgeerhebungen bezieht, und in diesen jeweils keine Verbesserung unterhalb der Responseschwelle auftreten darf. Aus seinen mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen geht hervor, dass zwar für einige Patienten eine erstmalige Verschlechterung ohne weitere Erhebungen als Ereignis in die Auswertungen eingeht, jedoch ist dies zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen und betrifft nur wenige Ereignisse (LCSS-ASBI ca. 10 %, EQ-5D VAS < 5 %).

### *Symptomatik (LCSS-ASBI)*

Für den Endpunkt Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierte Chemotherapie für den Endpunkt Symptomatik ist somit nicht belegt.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um  $\geq 7$ ,  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkten des VAS-Scores gegenüber dem

Ausgangswert vor. Die Responderanalysen mit den Responsekriterien  $\geq 7$  und  $\geq 10$  wurden vom IQWiG im Anhang des Addendums dargestellt.

Die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen mit den Responsekriterien  $\geq 7$  Punkte und  $\geq 10$  Punkte zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

Hierbei zeigen sich bezüglich der Responsekriterien  $\geq 7$  Punkte und  $\geq 10$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie. Bezüglich des Responsekriteriums  $\geq 15$  Punkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Lebensqualität

In der Studie CA209-9LA wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

#### Nebenwirkungen

Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in beiden Behandlungsgruppen bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

##### *Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

##### *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie.

##### *schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vor.

##### *Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)*

Hinsichtlich des Endpunkts Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich ein negativer Effekt von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie.

##### *Spezifische UEs*

##### *Immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vor.

*Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])*

Hinsichtlich des Endpunkts Anämie (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich im Detail ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie.

*Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])*

Im Detail zeigt sich bei der Betrachtung der spezifischen UEs für die Endpunkte Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) und Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie.

Auf Basis der negativen Effekte zu SUE, schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüchen wegen UE sowie im Detail zu immunvermittelten SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und anderen erhobenen spezifischen UEs ist ein relevanter Nachteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie mit bedeutsamen und für die Patienten belastenden Nebenwirkungen festzustellen.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CA209-9LA für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 Expression  $< 50\%$  zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vor. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein Vorteil für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-9LA nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und palliativen Therapiesituationen ein hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen sind in den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei den spezifischen UEs relevante Nachteile von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie festzustellen, mit bedeutsamen und für die Patienten belastenden Nebenwirkungen.

In einer Abwägungsentscheidung stellen die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen den Zusatznutzen durch die Verbesserung im Gesamtüberleben nicht infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

In der Gesamtschau ergibt sich somit in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression < 50 % ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Ergebnisse zu Patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Die hierdurch bedingte reduzierte Ergebnissicherheit rechtfertigt jedoch keine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung zum Zusatznutzen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

„Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung
- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

## Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

*oder*

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

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

*oder*

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

*oder*

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-9LA für die Teilpopulation Patienten mit PD-L1 Expression < 50 % zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie vor.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Mortalität liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vor. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein Vorteil für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-9LA nicht erhoben.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist ein relevanter Nachteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie festzustellen, mit bedeutsamen und für die Patienten belastenden Nebenwirkungen.

In einer Abwägungsentscheidung stellen die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen den Zusatznutzen durch die Verbesserung im Gesamtüberleben nicht infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau ergibt sich somit in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression < 50 % ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für 2020 (62.380 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in der Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 81,7 % – 83,2 % (50.976 – 51.903 Patienten).
2. Davon befinden sich 48,5 % der Patienten im Stadium IV (24.749 – 25.199 Patienten).
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % – 78,5 % der Fälle durchgeführt (19.032 – 19.788 Patienten).
4. Der Anteil der Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 89,7 % – 95,1 %. Der Anteil der Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 96,1 % – 98,0 %. In der Summe beträgt die Anzahl 16.329 – 18.423 Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.
5. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) beträgt 25,9 % – 28,9 % (4.228 – 5.328 Patienten). Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS) < 50 % beträgt 71,1 % – 74,1 % (12.101 – 13.095 Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,8 % ergeben sich insgesamt 14.343 – 16.183 Patienten in der Zielpopulation. Davon
  - 6a. 3714 – 4680 Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und
  - 6b. 10.630 – 11.503 Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1-Expression (TPS) < 50 %.

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

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. April 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/yervoy-epar-all-authorised-presentations\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/yervoy-epar-all-authorised-presentations_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene 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 Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt werden.

Die Daten von älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) aus der Studie CA209-9LA sind begrenzt. Bei diesen Patienten sollte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

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

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Nivolumab in der Kombinationstherapie mit Ipilimumab plus 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie 360 mg alle 21 Tage, die Dosierung von Ipilimumab 1 mg/kg KG. Nach dem Absetzen der platinbasierten Chemotherapie wird die Anwendung von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab fortgesetzt.

Der Wirkstoff Ipilimumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).<sup>2</sup>

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung wird das dreiwöchige Therapieschema herangezogen.

Cisplatin wird je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>, in Kombination mit Docetaxel und Pemetrexed 75 mg/m<sup>2</sup> und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup>[https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg\\_isgbe5.prc\\_isgbe?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_sprache=D](https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D)

bzw. AUC 6.0. Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> abgestellt.

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,7
+ Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
<b>+ 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie</b>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
<b>oder</b>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung				

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2

#### Verbrauch:

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>3</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ipilimumab	1 mg/ kg KG = 77 mg	77 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
+ Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 100 mg + 2 x 40 mg	17,4	52,2 x 100 mg + 34,8 x 40 mg

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>+ 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie</b>					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2	2 x 100 mg + 2 x 50 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2	4 x 500 mg
oder					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	2	2 x 600 mg + 4 x 150 mg + 2 x 50 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2	4 x 500 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	2	4 x 100 mg + 2 x 150 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung					
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg x 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> =2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg x 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ipilimumab 50 mg	10 ml IFK	3.849,07 €	1,77 €	216,54 €	3.630,76 €
Nivolumab 40 mg	4 ml IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nivolumab 100 mg	10 ml IFK	1.344,24 €	1,77 €	73,81 €	1.268,66 €
Carboplatin 50 mg	5 ml INF	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	15 ml INF	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	60 ml INF	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	100ml IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	303,80 €	1,77 €	13,89 €	288,14 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,59 €	1,77 €	20,86 €	427,96 €
Pemetrexed 500 mg	1 PIK	2.533,30 €	1,77 €	379,41 €	2.152,12 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Carboplatin 50 mg	5 ml INF	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	15 ml INF	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	60 ml INF	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cisplatin 10 mg	10 ml IFK	17,26 €	1,77 €	0,30 €	15,19 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	100ml IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Docetaxel 160 mg	8 ml IFK	1.397,36 €	1,77 €	175,44 €	1.220,15 €
Gemcitabin 200 mg	2 ml IFK	28,57 €	1,77 €	0,83 €	25,97 €
Gemcitabin 2000 mg	20 ml IFK	193,96 €	1,77 €	8,68 €	183,51 €
nab- Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,09 €	1,77 €	52,91 €	374,41 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	303,80 €	1,77 €	13,89 €	288,14 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,59 €	1,77 €	20,86 €	427,96 €
Pembrolizumab 100 mg	4 ml IFK	3.037,06 €	1,77 €	170,17 €	2.865,12 €
Pemetrexed 500 mg	1 PIK	2.533,30 €	1,77 €	379,41 €	2.152,12 €
Vinorelbin 10 mg	1 ml IFK	41,39 €	1,77 €	3,84 €	35,78 €
Vinorelbin 50 mg	5 ml IFK	156,44 €	1,77 €	18,40 €	136,27 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, INF = Infusionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Tab: 15. Mai 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1.000 ml INF	24,26 €	1,21 €	1,98 €	21,07 €	2	21,07 € -
	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €		32,58 €
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg <sup>4</sup>	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €	2	30,37 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,92 €	14,93 €	2	14,93 €
Cimetidin 300 mg i.v. <sup>4</sup>	10 IFK x 200 mg	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	2	19,78 €
Pemetrexed							
Dexamethason <sup>4</sup> 2 x 4 mg	20 TAB 4 mg	24,34 €	1,77 €	1,05 €	21,52 €	6	21,52 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag <sup>5</sup>	100 x 400 µg TAB	16,21 €	0,81 €	2,38 €	13,02 €	70	13,02 € -
	50 x 400 µg TAB	8,89 €	0,44 €	1,14 €	7,31 €		20,33 €
Vitamin B12 <sup>4</sup> 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1.000 µg ILO	4,49 €	0,22 €	0,19 €	4,08 €	1	4,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							

<sup>4</sup> Festbetrag

<sup>5</sup> Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg <sup>4</sup>	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €	17,4	81,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,92 €	14,93 €	17,4	103,91 €
Cimetidin 300 mg i.v. <sup>4</sup>	10 IFK x 200 mg	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	17,4	68,83 €
Pemetrexed							
Dexamethason <sup>4</sup> 2 x 4 mg	100 TAB 4 mg	79,27 €	1,77 €	5,40 €	72,10 €	52,2	75,27 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag <sup>5</sup>	100 x 400 µg TAB	16,21 €	0,81 €	2,38 €	13,02 €	365	47,52 € - 95,05 €
Vitamin B12 <sup>4</sup> 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des

maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **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. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG § 35a hat in ihrer Sitzung am 13. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 2. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ipilimumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. November 2020 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 Ipilimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 29. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 20. Mai 2021 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Oktober 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021 29. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Mai 2021 18. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

#### **Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie)**

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Juli 2021 (BAnz AT 27.07.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab gemäß dem Beschluss vom 15. August 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Ipilimumab**

Beschluss vom: 3. Juni 2021  
In Kraft getreten am: 3. Juni 2021  
BANz AT 10.08.2021 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. November 2020):**

Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Pembrolizumab als Monotherapie

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

*oder*

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

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

*oder*

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

oder

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumabin Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

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

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-116) und dem Addendum (A21-56) sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥3), Therapieabbruch wegen UE, im Detail in den Endpunkten immunvermittelte UE sowie weitere spezifische 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 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie CA209-9LA: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie<sup>2</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie<sup>2</sup>

Studiendesign: randomisiert, kontrolliert, offen

Datenschnitt: 2. Datenschnitt vom 09.03.2020

<sup>2</sup> Platinbasierte Chemotherapie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel.

## Mortalität

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>					
	262	16,16 [13,77; 20,53] 137 (52,3)	235	10,25 [8,67; 12,22] 167 (71,1)	0,61 [0,49; 0,77] < 0,001 <sup>c</sup> AD = 5,9 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „adäquat behandelte Hirnmetastasen zu Studienbeginn“					
ja	45	n. e. [12,39; n. b.] 20 (44,4)	35	7,82 [5,26; 10,74] 29 (82,9)	0,35 [0,19; 0,61] < 0,001 <sup>c</sup> AD = n.b.
nein	217	15,44 [13,67; 20,53] 117 (53,9)	200	10,73 [8,97; 13,08] 138 (69,0)	0,68 [0,53; 0,87] 0,002 <sup>c</sup> AD = n.b.
					Interaktion <sup>d</sup> : 0,009

## Morbidität

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Symptomatik (LCSS ASBI)<sup>e</sup></b>					
	262	n. e. 43 (16,4)	235	n. e. [16,33; n. b.] 29 (12,3)	0,78 [0,47; 1,29] 0,330 <sup>f</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>g</sup></b>					
15 Punkte	262	22,21 [20,14; n. b.] 65 (24,8)	235	17,81 [16,53; n. b.] 57 (24,3)	0,75 [0,52; 1,09] 0,127 <sup>f</sup>
10 Punkte	262	17,51 [14,13; 19,48]	235	11,83 [9,26; n. b.]	0,70 [0,52; 0,95]

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
		95 (36,3)		82 (34,9)	0,023 <sup>f</sup> AD = 5,7 Monate
7 Punkte	262	15,87 [13,21; 19,29] 103 (39,3)	235	10,45 [9,03; 15,38] 89 (37,9)	0,68 [0,51; 0,91] 0,010 <sup>f</sup> AD = 5,4 Monate
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>h</sup></b>					
	262	6,74 [5,52; 7,26] 201 (76,7)	235	4,80 [4,27; 5,55] 209 (88,9)	0,65 [0,53; 0,79] < 0,001 AD = 1,9 Monate

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Keine Daten vorhanden.					

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)<sup>i</sup></b>					
	260	0,13 [0,13; 0,23] 259 (99,6)	227	0,20 [0,13; 0,30] 222 (97,8)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>i</sup></b>					
	260	5,09 [3,55; 7,26] 169 (65,0)	227	11,17 [6,80; n. b.] 98 (43,2)	1,52 [1,18; 1,95] 0,001 <sup>c</sup> AD = 6,1 Monate
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>i,j</sup></b>					
	260	2,83 [1,94; 3,45] 201 (77,3)	227	3,71 [2,76; 5,59] 87 (38,3)	1,27 [1,02; 1,58] 0,031 <sup>c</sup> AD = 0,9 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>i,k</sup></b>					
	260	n. e. 82 (31,5)	227	n. e. 32 (14,1)	1,98 [1,31; 2,99] < 0,001 <sup>c</sup> AD = n.b.
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)					
	260	1,64 [1,02; 2,17] 202 (77,7)	227	8,34 [5,26; 11,10] 108 (47,6)	-
Immunvermittelte SUEs					
	260	n. e. 57 (21,9)	227	n. e. 14 (6,2)	3,27 [1,82; 5,88] < 0,001 <sup>c</sup> AD = n.b.
Immunvermittelte schwere UEs <sup>j</sup>					
	260	n. e. 75 (28,8)	227	n. e. 21 (9,3)	2,94 [1,81; 4,79] < 0,001 <sup>c</sup> AD = n.b.
<b>weitere spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Anämie (PT, schwere UE <sup>j</sup> )	260	n. e. 22 (8,5)	227	n. e. 39 (17,2)	0,46 [0,27; 0,78] 0,003 <sup>c</sup> AD = n.b.

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Lipase erhöht (PT, schwere UE <sup>j</sup> )	260	n. e. 21 (8,1)	227	n. e. 3 (1,3)	4,75 [1,40; 16,05] 0,006 <sup>c</sup> AD = n.b.
Amylase erhöht (PT, schwere UE <sup>j</sup> )	260	n. e. 10 (3,8)	227	n. e. 0 (0)	n. b. <sup>l</sup> 0,006 <sup>c</sup> AD = n.b.
Leber- und Gallenerkrankung -en (SOC, schwere UE <sup>j</sup> )	260	n. e. 18 (6,9)	227	n. e. 0 (0)	n. b. <sup>l</sup> < 0,001 <sup>c</sup> AD = n.b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe s (SOC, schwere UE <sup>j</sup> )	260	n. e. 17 (6,5)	227	n. e. 3 (1,3)	4,80 [1,40; 16,40] 0,006 <sup>c</sup> AD = n.b.
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE <sup>j</sup> )	260	n. e. 11 (4,2)	227	n. e.	n. b. <sup>l</sup> 0,006 <sup>c</sup> AD = n.b.

<sup>a</sup> Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel

<sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>c</sup> Effekt und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); p-Wert: vermutlich unstratifizierter Log-rank Test

<sup>d</sup> Interaktion: aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Subgruppe und Interaktionsterm für Behandlungsgruppe\*Subgruppe

<sup>e</sup> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen

<sup>f</sup> Effekt und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate; p-Wert: vermutlich unstratifizierter Log-rank Test

<sup>g</sup> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um  $\geq 15$ , 10 oder 7 Punkte ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen

<sup>h</sup> Daten aus: Dossier zu Nivolumab Modul 4A vom 02.12.2020

<sup>i</sup> ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

<sup>j</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

<sup>k</sup> operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

<sup>l</sup> Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ASBI = Average Symptom Burden Index; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus.

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

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Ca. 3.710 – 4.680 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Ca. 10.630 – 11.500 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 Yervoy (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. April 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/yervoy-epar-all-authorised-presentations\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/yervoy-epar-all-authorised-presentations_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene 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 Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt werden.

Die Daten von älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) aus der Studie CA209-9LA sind begrenzt. Bei diesen Patienten sollte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab	63.175,22 €
+ Nivolumab	84.077,15 €
Gesamt:	147.252,37 €
+2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationenzytostatikum	
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	230,74 €
Pemetrexed	8.608,48 €
Gesamt:	8.839,22 €
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed</i>	156.091,59 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	150,79 € - 169,61 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	943,60 €
Pemetrexed	8.608,48 €
Gesamt:	9.552,08 €
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Carboplatin + Pemetrexed</i>	156.804,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	38,62 € - 45,93 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	943,60 €
Paclitaxel	2008,48 €
Gesamt:	2.952,08 €
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	150.204,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	65,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab Monotherapie	
Pembrolizumab	99.706,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ipilimumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Nivolumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab	63.175,22 €
+ Nivolumab	84.077,15 €
Gesamt:	147.252,37 €
+2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationenzytostatikum	
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	230,74 €
Pemetrexed	8.608,48 €
Gesamt:	8.839,22 €
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed</i>	156.091,59 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	150,79 € - 169,61 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	943,60 €
Pemetrexed	8.608,48 €
Gesamt:	9.552,08 €
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Carboplatin + Pemetrexed</i>	156.804,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	38,62 € - 45,93 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	943,60 €
Paclitaxel	2008,48 €
Gesamt:	2.952,08 €
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	150.204,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	65,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))	
<i>Cisplatin + Docetaxel</i>	
Cisplatin	2.007,44 €
Docetaxel	21.230,61 €
Gesamt:	23.238,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € - 421,62 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Cisplatin	2.007,44 €- 2486,11 €
Gemcitabin	8.193,66 €
Gesamt:	10.201,10 €- 10.679,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € - 421,62 €
<i>Cisplatin + Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2.271,74 €
Paclitaxel	17.473,78 €
Gesamt:	19.745,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	582,64 € - 675,68 €
<i>Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Cisplatin	2.007,44 €
Pemetrexed	74.893,78 €
Gesamt:	76.901,22 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	455,26 € - 595,83 €
<i>Cisplatin + Vinorelbin</i>	
Cisplatin	2.007,44 €- 2.486,11 €
Vinorelbin	4.742,20 € - 5.987,34 €
Gesamt:	6.749,64 € - 8.473,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € - 421,62 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie	
<i>Carboplatin + Docetaxel</i>	
Carboplatin	8.209,32 €
Docetaxel	21.230,61 €
Gesamt:	29.439,93 €
<i>Carboplatin + Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8.209,32 €
Gemcitabin	8.193,66 €
Gesamt:	16.402,98 €
<i>Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.209,32 €
Paclitaxel	17.473,78 €
Gesamt:	25.683,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,06 €
<i>Carboplatin + Pemetrexed</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Carboplatin	8.209,32 €
Pemetrexed	74.893,78 €
Gesamt:	83.103,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	126,68 € - 174,21 €
<i>Carboplatin + Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8.209,32 €
Vinorelbin	4.742,20 € - 5.987,34 €
Gesamt:	12.951,52 € - 14.196,66 €
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.209,32 €
nab-Paclitaxel	39.088,40 €
Gesamt:	47.297,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	-
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)	
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin</i>	
Pembrolizumab	99.706,18 €
Pemetrexed	74.893,78 €
Cisplatin	2.007,44 €
Gesamt:	176.607,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	455,26 € - 595,83 €
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin</i>	
Pembrolizumab	99.706,18 €
Pemetrexed	74.893,78 €
Carboplatin	8.209,32 €
Gesamt:	182.809,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	126,68 € - 174,21 €
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)	
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	99.706,18 €
Carboplatin	8.209,32 €
Paclitaxel	17.473,78 €
Gesamt:	125.389,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,06 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Pembrolizumab	99.706,18 €
Carboplatin	8.209,32 €
nab-Paclitaxel	39.088,40 €
Gesamt:	147.003,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ipilimumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Nivolumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2.818,80 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2.818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,2	4.228,20 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ipilimumab  
(neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab  
und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie)**

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Juli 2021 (BAnz AT 27.07.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab gemäß dem Beschluss vom 15. August 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Ipilimumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. November 2020):

Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

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



oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50\%$  (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ), Therapieabbruch wegen UE, im Detail in den Endpunkten imm-unvermittelte UE sowie weitere spezifische 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
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie CA209-9LA: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie<sup>2</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie<sup>2</sup>

Studiendesign: randomisiert, kontrolliert, offen

Datenschnitt: 2. Datenschnitt vom 9. März 2020

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-116) und dem Addendum (A21-56) sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Platinbasierte Chemotherapie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel.



**Mortalität**

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>

**Gesamtüberleben**

	262	16,16 [13,77; 20,53] 137 (52,3)	235	10,25 [8,67; 12,22] 167 (71,1)	0,61 [0,49; 0,77] < 0,001 <sup>c</sup> AD = 5,9 Monate
--	-----	------------------------------------	-----	-----------------------------------	--

**Effektmodifikation durch das Merkmal „adäquat behandelte Hirnmetastasen zu Studienbeginn“**

ja	45	n. e. [12,39; n. b.] 20 (44,4)	35	7,82 [5,26; 10,74] 29 (82,9)	0,35 [0,19; 0,61] < 0,001 <sup>c</sup> AD = n. b.
nein	217	15,44 [13,67; 20,53] 117 (53,9)	200	10,73 [8,97; 13,08] 138 (69,0)	0,68 [0,53; 0,87] 0,002 <sup>c</sup> AD = n. b.

Interaktion<sup>d</sup>: 0,009

**Morbidität**

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>

**Symptomatik (LCSS ASBI)<sup>e</sup>**

	262	n. e. 43 (16,4)	235	n. e. [16,33; n. b.] 29 (12,3)	0,78 [0,47; 1,29] 0,330 <sup>f</sup>
--	-----	--------------------	-----	-----------------------------------	---

**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>g</sup>**

15 Punkte	262	22,21 [20,14; n. b.] 65 (24,8)	235	17,81 [16,53; n. b.] 57 (24,3)	0,75 [0,52; 1,09] 0,127 <sup>f</sup>
10 Punkte	262	17,51 [14,13; 19,48] 95 (36,3)	235	11,83 [9,26; n. b.] 82 (34,9)	0,70 [0,52; 0,95] 0,023 <sup>f</sup> AD = 5,7 Monate
7 Punkte	262	15,87 [13,21; 19,29] 103 (39,3)	235	10,45 [9,03; 15,38] 89 (37,9)	0,68 [0,51; 0,91] 0,010 <sup>f</sup> AD = 5,4 Monate

**Progressionsfreies Überleben<sup>h</sup>**

	262	6,74 [5,52; 7,26] 201 (76,7)	235	4,80 [4,27; 5,55] 209 (88,9)	0,65 [0,53; 0,79] < 0,001 AD = 1,9 Monate
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	---



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Keine Daten vorhanden.					

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)<sup>i</sup></b>					
	260	0,13 [0,13; 0,23] 259 (99,6)	227	0,20 [0,13; 0,30] 222 (97,8)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>i</sup></b>					
	260	5,09 [3,55; 7,26] 169 (65,0)	227	11,17 [6,80; n. b.] 98 (43,2)	1,52 [1,18; 1,95] 0,001 <sup>c</sup> AD = 6,1 Monate
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>i, j</sup></b>					
	260	2,83 [1,94; 3,45] 201 (77,3)	227	3,71 [2,76; 5,59] 87 (38,3)	1,27 [1,02; 1,58] 0,031 <sup>c</sup> AD = 0,9 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>i, k</sup></b>					
	260	n. e. 82 (31,5)	227	n. e. 32 (14,1)	1,98 [1,31; 2,99] < 0,001 <sup>c</sup> AD = n. b.
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
<b>Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)</b>					
	260	1,64 [1,02; 2,17] 202 (77,7)	227	8,34 [5,26; 11,10] 108 (47,6)	-
<b>Immunvermittelte SUEs</b>					
	260	n. e. 57 (21,9)	227	n. e. 14 (6,2)	3,27 [1,82; 5,88] < 0,001 <sup>c</sup> AD = n. b.
<b>Immunvermittelte schwere UEs<sup>l</sup></b>					
	260	n. e. 75 (28,8)	227	n. e. 21 (9,3)	2,94 [1,81; 4,79] < 0,001 <sup>c</sup> AD = n. b.
<b>weitere spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Anämie (PT, schwere UE <sup>l</sup> )	260	n. e. 22 (8,5)	227	n. e. 39 (17,2)	0,46 [0,27; 0,78] 0,003 <sup>c</sup> AD = n. b.
Lipase erhöht (PT, schwere UE <sup>l</sup> )	260	n. e. 21 (8,1)	227	n. e. 3 (1,3)	4,75 [1,40; 16,05] 0,006 <sup>c</sup> AD = n. b.



Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Amylase erhöht (PT, schwere UE) <sup>l</sup>	260	n. e. 10 (3,8)	227	n. e. 0 (0)	n. b. <sup>l</sup> 0,006 <sup>c</sup> AD = n. b.
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE)	260	n. e. 18 (6,9)	227	n. e. 0 (0)	n. b. <sup>l</sup> < 0,001 <sup>c</sup> AD = n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	260	n. e. 17 (6,5)	227	n. e. 3 (1,3)	4,80 [1,40; 16,40] 0,006 <sup>c</sup> AD = n. b.
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE)	260	n. e. 11 (4,2)	227	n. e.	n. b. <sup>l</sup> 0,006 <sup>c</sup> AD = n. b.

<sup>a</sup> Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel

<sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>c</sup> Effekt und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); p-Wert: vermutlich unstratifizierter Log-rank Test

<sup>d</sup> Interaktion: aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Subgruppe und Interaktionsterm für Behandlungsgruppe\*Subgruppe

<sup>e</sup> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen

<sup>f</sup> Effekt und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate; p-Wert: vermutlich unstratifizierter Log-Rank Test

<sup>g</sup> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um  $\geq 15$ , 10 oder 7 Punkte ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen

<sup>h</sup> Daten aus: Dossier zu Nivolumab Modul 4A vom 2. Dezember 2020

<sup>i</sup> ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

<sup>j</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

<sup>k</sup> operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

<sup>l</sup> Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ASBI = Average Symptom Burden Index; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus.

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

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung  
Ca. 3 710 bis 4 680 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung  
Ca. 10 630 bis 11 500 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 Yervoy (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. April 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/yervoy-epar-all-authorised-presentations\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/yervoy-epar-all-authorised-presentations_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab darf nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene 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 Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.



Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt werden.

Die Daten von älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) aus der Studie CA209-9LA sind begrenzt. Bei diesen Patienten sollte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ipilimumab	63 175,22 €
+ Nivolumab	84 077,15 €
<b>Gesamt:</b>	<b>147 252,37 €</b>
<b>+ 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationenzytostatikum</b>	
<b>Cisplatin + Pemetrexed</b>	
Cisplatin	230,74 €
Pemetrexed	8 608,48 €
<b>Gesamt:</b>	<b>8 839,22 €</b>
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed</i>	<i>156 091,59 €</i>
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	150,79 € – 169,61 €
<b>Carboplatin + Pemetrexed</b>	
Carboplatin	943,60 €
Pemetrexed	8 608,48 €
<b>Gesamt:</b>	<b>9 552,08 €</b>
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Carboplatin + Pemetrexed</i>	<i>156 804,45 €</i>
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	38,62 € – 45,93 €
<b>Carboplatin + Paclitaxel</b>	
Carboplatin	943,60 €
Paclitaxel	2 008,48 €
<b>Gesamt:</b>	<b>2 952,08 €</b>
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	<i>150 204,45 €</i>
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	65,08 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Pembrolizumab Monotherapie</b>	
Pembrolizumab	99 706,18 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Ipilimumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Nivolumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab	63 175,22 €
+ Nivolumab	84 077,15 €
Gesamt:	147 252,37 €
+ 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum	
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	230,74 €
Pemetrexed	8 608,48 €
Gesamt:	8 839,22 €
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed</i>	156 091,59 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	150,79 € – 169,61 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	943,60 €
Pemetrexed	8 608,48 €
Gesamt:	9 552,08 €
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Carboplatin + Pemetrexed</i>	156 804,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	38,62 € – 45,93 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	943,60 €
Paclitaxel	2 008,48 €
Gesamt:	2 952,08 €
<i>Ipilimumab + Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	150 204,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	65,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))	
<i>Cisplatin + Docetaxel</i>	
Cisplatin	2 007,44 €
Docetaxel	21 230,61 €
Gesamt:	23 238,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € – 421,62 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>	
Cisplatin	2 007,44 € – 2 486,11 €
Gemcitabin	8 193,66 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapekosten/Patient
Gesamt:	10 201,10 € – 10 679,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328, 58 € – 421,62 €
<i>Cisplatin + Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2 271,74 €
Paclitaxel	17 473,78 €
Gesamt:	19 745,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	582,64 € – 675,68 €
<i>Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Cisplatin	2 007,44 €
Pemetrexed	74 893,78 €
Gesamt:	76 901,22 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	455,26 € – 595,83 €
<i>Cisplatin + Vinorelbin</i>	
Cisplatin	2 007,44 € – 2 486,11 €
Vinorelbin	4 742,20 € – 5 987,34 €
Gesamt:	6 749,64 € – 8 473,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	328,58 € – 421,62 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithellaler Histologie]) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie	
<i>Carboplatin + Docetaxel</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Docetaxel	21 230,61 €
Gesamt:	29 439,93€
<i>Carboplatin + Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Gemcitabin	8 193,66 €
Gesamt:	16 402,98 €
<i>Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Paclitaxel	17 473,78 €
Gesamt:	25 683,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,06 €
<i>Carboplatin + Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Pemetrexed	74 893,78 €
Gesamt:	83 103,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	126,68 € – 174,21 €
<i>Carboplatin + Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
Vinorelbin	4 742,20 € – 5 987,34 €
Gesamt:	12 951,52 € – 14 196,66 €
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 209,32 €
nab-Paclitaxel	39 088,40 €
Gesamt:	47 297,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	-



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)	
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin</i>	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Pemetrexed	74 893,78 €
Cisplatin	2 007,44 €
Gesamt:	176 607,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	455,26 € – 595,83 €
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin</i>	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Pemetrexed	74 893,78 €
Carboplatin	8 209,32 €
Gesamt:	182 809,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	126,68 € – 174,21 €
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)	
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Carboplatin	8 209,32 €
Paclitaxel	17 473,78 €
Gesamt:	125 389,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	254,06 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Carboplatin	8 209,32 €
nab-Paclitaxel	39 088,40 €
Gesamt:	147 003,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ipilimumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Nivolumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	2	162,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,2	4 228,20 €

### II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Dezember 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ipilimumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 20. Mai 2021 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom,



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ipilimumab
- **Handelsname:** Yervoy
- **Therapeutisches Gebiet:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Neues Anwendungsgebiet: Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-629)

#### **Modul 1**

(pdf 698,98 kB)

#### **Modul 2**

(pdf 815,01 kB)

#### **Modul 3**

(pdf 1,93 MB)

#### **Modul 4**

(pdf 13,79 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(pdf 4,70 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/>

15.03.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ipilimumab (Yervoy®))

Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression) und ohne eine sensitive EGFR-Mutation oder eine ALK-Translokation;  
Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50\%$  (PD-L1-Expression), und ohne eine sensitive EGFR-Mutation oder eine ALK-Translokation;  
Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie:

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

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

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

oder

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

Stand der Information: Oktober 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

#### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2021 veröffentlicht:

##### **Nutzenbewertung IQWiG**

(pdf 806,12 kB)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.04.2021
  - Mündliche Anhörung: 27.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 155.50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, 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 **06.04.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ipilimumab - 2020-12-15-D-629*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 27.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/>

15.03.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom,  
Verfahren vom 01.08.2011 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 15.12.2013 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 15.02.2018 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.07.2018 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 15.02.2019 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.04.2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	06.04.2021
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	30.03.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	31.03.2021
Roche Pharma AG	06.04.2021
AstraZeneca GmbH	06.04.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.04.2021
DGHO, DGP, AIO	06.04.2021

### 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
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Neugebauer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kupas, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pieper, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Friedrich, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Schwerdt, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Jünemann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</b>						
Reinmuth, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Hahn, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Niemann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Mark, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Thönnissen, Fr. PD Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Eisai GmbH</b>						
Peters, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schneider, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Buschmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ebsen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGP, AIO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Huber, Hr. Prof. Dr. (AIO)	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Eberhardt, Hr. PD Dr. (AIO)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Roche Pharma AG						
Sibbe, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gruber, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	6. April 2021
Stellungnahme zu	<p>Nivolumab / OPDIVO® im Anwendungsgebiet K in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-628) IQWiG-Berichte – Nr. 1074, Dossierbewertung, A20-118, Version 1.0, 11.03.2021</p> <p><b>und</b></p> <p>Ipilimumab / YERVOY® im Anwendungsgebiet F in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-629) IQWiG-Berichte – Nr. 1073, Dossierbewertung, A20-116, Version 1.0, 11.03.2021</p>
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten.	

## Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Das IQWiG nimmt ausgehend von der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin eine Aufteilung der Patienten mit PD-L1-Tumorexpression < 50 % (Fragestellung 2) nach Tumorhistologie vor:

- Bzgl. der Patienten mit plattenepithelialer Tumorhistologie (nachfolgend SQ-Patientengruppe) ist das IQWiG der Ansicht, dass die Vergleichstherapie der zugrundeliegenden RCT CA209-9LA nicht der vom G-BA festgesetzten ZVT entspräche.
- Für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Tumorhistologie (nachfolgend NSQ-Patientengruppe) bestätigt das IQWiG den Hinweis auf einen Zusatznutzen, erachtet den Zusatznutzen jedoch als nicht-quantifizierbar.

BMS ist überzeugt, dass die ZVT auch in der SQ-Patientengruppe adäquat umgesetzt ist und dass der Zusatznutzen in beiden Patientengruppen mit PD-L1 < 50 % unter Berücksichtigung der bereits im Dossier gezeigten und in dieser Stellungnahme ergänzten Auswertungen quantifizierbar ist. Insgesamt ergibt sich sowohl für die NSQ- als auch die SQ-Patientengruppe und damit auch in der Gesamtschau der Fragestellung 2 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Inhaltsverzeichnis dieser Stellungnahme findet sich nach dieser Tabelle in den Ergänzenden Informationen.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
S. 24, Absatz (Abs.) 2 bis S. 25 Abs. 3 und S. 26, Abs. 3 und S. 26, Abs. 4 bis S. 27, Abs. 1 und S. 29 bis S. 31	<p><b>Fragestellung 2: Patienten mit PD-L1 &lt; 50 %</b></p> <p>Das IQWiG nimmt ausgehend von der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin eine Aufteilung der Patienten mit PD-L1-Tumorexpression &lt; 50 % (nachfolgend Patienten mit PD-L1 &lt; 50 %) nach Tumorhistologie vor (1, 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bzgl. der SQ-Patientengruppe ist das IQWiG der Ansicht, dass die Vergleichstherapie der zugrundeliegenden RCT CA209-9LA nicht der vom G-BA festgesetzten ZVT entspräche. BMS zeigt im Folgenden, dass die ZVT auch in der SQ-Patientengruppe adäquat umgesetzt ist und der Zusatznutzen somit auch für diese Patientengruppe abgeleitet werden kann.</li> </ul>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und S. 33, Abs. 3 und S. 41	<ul style="list-style-type: none"> <li>In der NSQ-Patientengruppe erachtet das IQWiG den Zusatznutzen als nicht-quantifizierbar, da für die Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS und Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) und bestimmte UE (Therapieabbruch wegen UE, immunvermittelte UE und weitere spezifische UE) keine verwertbaren Daten vorlägen. Laut IQWiG seien die Daten insbesondere deshalb nicht verwertbar, da für die NSQ-Teilpopulation Auswertungen fehlten.</li> </ul> <p>BMS reicht die vom IQWiG als notwendig erachteten Auswertungen hiermit sowohl für die NSQ- als auch die SQ-Teilpopulation ein (siehe Ergänzende Informationen: Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-9LA für Patienten mit PD-L1 &lt; 50 %) und zeigt nachfolgend, dass die vom IQWiG genannten Endpunkte bewertbar und der</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen damit in beiden Patientengruppen quantifizierbar ist.</p> <p>Insgesamt ergibt sich sowohl für die NSQ- als auch die SQ-Patientengruppe und damit auch in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>S. 4, Abs. 1 und S. 5, Abs. 1 und S. 6, Abs. 1 und S. 7, Abs. 1; 4 und</p>	<p><u>Umsetzung der ZVT</u></p> <p>In der RCT CA209-9LA stellt die Vergleichstherapie platinbasierte Chemotherapie, d.h. Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed bei nicht-plattenepithelialer Tumorhistologie sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel bei plattenepithelialer Tumorhistologie, eine adäquate Umsetzung der ZVT für die Patienten mit PD-L1 &lt; 50 % dar.</p> <p>Das IQWiG nimmt ausgehend von dieser Studie und der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin eine Aufteilung dieser Patienten nach Tumorhistologie vor: Das IQWiG bestätigt die hinreichende</p>	<p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Anwendung von Carboplatin gemäß der Arzneimittel-Richtlinie</i></p> <p>Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen Drittgenerationszytostatika. Gemäß aktueller Fassung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie kann Carboplatin im Off-Label-Use bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verordnet werden. Gemäß der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich bei Carboplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatika um eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit in der Studie CA209-9LA adäquat umgesetzt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 10, Abs. 1 und S. 14, Abs. 1 und S. 24, Abs. 3 und S. 25, Abs. 2-3 und S.41, Abs. 3</p>	<p>Umsetzung der ZVT für die NSQ-Patientengruppe, ist jedoch der Ansicht, dass für die SQ-Patientengruppe die Vergleichstherapie nicht der vom G-BA festgesetzten ZVT entspräche.</p> <p>BMS ist überzeugt, dass die ZVT in der Studie CA209-9LA auch in der SQ-Patientengruppe durch Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel adäquat umgesetzt ist und den Vorgaben des G-BA entspricht.</p> <p>Die Platinkomponenten Cis- und Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nachfolgend platinbasierte Chemotherapie genannt) sind gleichwertig: Cis- und Carboplatin zeigen innerhalb einer platinbasierten Chemotherapie vergleichbare Wirksamkeit sowohl in klinischen Studien (siehe Cochrane Review (3) und dessen Aktualisierung (4)) als auch im deutschen (5) und europäischen (6) Versorgungsalltag. Innerhalb der platinbasierten Chemotherapie regime wurde Carboplatin im</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deutschen Versorgungsalltag deutlich häufiger eingesetzt als Cisplatin (5) (Details siehe Modul 3 K (Nivolumab) bzw. 3 F (Ipilimumab) S. 13f). Die Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin bestätigt der G-BA sowohl in der aktualisierten Off-Label-Use-Richtlinie von Carboplatin (7) als auch im Beratungsgespräch zur ZVT (8).</p> <p>Laut G-BA Beratungsgespräch lässt sich aus der Evidenz keine Präferenz für eine bestimmte Kombination von Cis- oder Carboplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum ableiten. Bei den Therapieoptionen der ZVT für Patienten mit PD-L1 &lt; 50 % handelt es sich um „oder“-Verknüpfungen und der <b>Zusatznutzen</b> kann <b>gegenüber einer der genannten Therapieoptionen</b> nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer <b>Single-Komparator-Studie</b> erfolgen. Alternativ ist auch eine platinbasierte Chemotherapie als Komparator möglich:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Für Patienten mit einer PD-L1 Expression &lt; 50% (TPS) stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerations-zytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten. [...]</i></p> <p><i>Zu Patientengruppe b) [Patientengruppe PD-L1 &lt; 50 %] weist die Geschäftsstelle zudem darauf hin, dass der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden kann; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. [...]</i></p> <p><i>BMS erläutert, dass aufgrund der neuen „Off-Label-Use“-Richtlinie die Begründung für die Wahl von Carboplatin als Platinkomponente anstelle von Cisplatin im Komparator nicht mehr notwendig ist und fragt nach, wie die Auswertung für Patienten mit einer PD-L1-</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Expression &lt;50% erfolgen sollte (separat für Cis- und Carboplatin oder gemeinsam als platinbasierte Chemotherapie).</i></p> <p><i>Die Geschäftsstelle erläutert, dass es sich bei den Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie um „oder“-Verknüpfungen handelt und in der Regel eine Single-Komparator-Studie erfolgen kann, aber nicht muss. Eine platinbasierte Kombinationschemotherapie als Komparator ist auch möglich“ (8) .</i></p> <p>Zudem wählt der (Prüf-)Arzt im Einklang mit den deutschen bzw. internationalen Leitlinien (9-11) und der aktuellen Off-Label-Use-Richtlinie von Carboplatin entsprechend der ärztlichen Routine in der Praxis (5, 6) immer die für den jeweiligen Patienten geeignete Platinkomponente unter Berücksichtigung des Toxizitätsprofils und der Komorbiditäten. Somit schlossen die Prüffärzte bei Patienten mit plattenepithelialer Tumorhistologie nur diejenigen in die Studie</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CA209-9LA ein, für die Carboplatin eine geeignete Platinkomponente darstellte.</p> <p>Darüber hinaus hat sich BMS auch an der aktuellsten frühen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet, nämlich von Atezolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Bevacizumab, orientiert. Dort lag eine ähnliche Situation vor. Es wurde wegen fehlender RCT-Daten gegenüber einer vom G-BA festgelegten ZVT-Alternative vom IQWiG ein adjustierter indirekter Vergleich der zu bewertenden Atezolizumab-Kombination gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel geprüft. Dabei bestätigte das IQWiG, dass Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel „eine der vom G-BA festgelegten Optionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ ist (12).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fazit:</b></p> <p>Die ZVT ist auch in der SQ-Patientengruppe adäquat umgesetzt. Der Zusatznutzen kann somit auch für diese Patientengruppe abgeleitet werden.</p>	
<p>S. 8, Abs. 2-4 und S. 9, Abs. 4 und S. 29 und S. 30, Abs. 1-4 und S.32, Tabelle 11</p>	<p><u>Verbesserung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Bewertbarkeit der Auswertungen</u></p> <p>BMS legt für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die Responsekriterien 15 mm (LCSS) bzw. 7 und 10 mm (EQ-5D-VAS) vor.</p> <p>Für das IQWiG verbleiben Unklarheiten bzgl. der genauen Definition der dauerhaften Verschlechterung und des Anteils der Patienten, die aufgrund einer erstmaligen Verschlechterung als Ereignis ausgewertet wurden. Darüber hinaus fehlten dem IQWiG für die NSQ-Teilpopulation Rücklaufquoten, Behandlungs- und Beobachtungsdauern und Kaplan-Meier-Kurven zur Prüfung der</p>	<p><u>Zu Patientengruppe b)</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Symptomatik (LCSS-ASBI) und Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Die Symptomatik wird in der Studie CA209-9LA mittels des Average Symptom Burden Index des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS-ASBI) erhoben.</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D-VAS) erhoben. Der LCSS-ASBI und der EQ-5D wird alle 3 Wochen nach der Ausgangserhebung in den ersten 6 Monaten, danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungstermine (Follow-up) erhoben. Zudem wird der EQ-5D-Fragebogen an den anschließenden Überlebensvisiten (alle 3 Monate im 1. Jahr der Nachbeobachtungsphase, danach alle 6 Monate) erhoben.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme stellt der pharmazeutische Unternehmer klar, dass sich die Definition „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ auf alle weiteren Folgeerhebungen bezieht, und in diesen jeweils keine Verbesserung unterhalb der Responseschwelle</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und S. 32, Abs. 2 und S. 34, Tabelle 12 und S. 35, Abs. 4 und S. 36, Abs. 3 und S. 36, Abs. 5- 6 und S.39 und</p>	<p>vorgelegten Analysen. Zudem lagen dem IQWiG alternative Auswertungsarten (z.B. Zeit bis zur 1. Verschlechterung und MMRM-Analysen) für die NSQ-Teilpopulation nicht vor. In der Gesamtschau erachtet das IQWiG die vorgelegten Daten damit als nicht verwertbar. Des Weiteren sollte laut IQWiG der EQ-5D-VAS mit dem Responsekriterium von 15 mm (genau 15 % der Skalenspannweite von 0 bis 100 mm) ausgewertet werden. BMS zeigt im Folgenden, dass die Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die Responsekriterien sachgerecht sind. Zudem legt BMS die vom IQWiG als notwendig erachteten Auswertungen für die NSQ- und die SQ-Teilpopulation sowie ergänzend die Analysen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für den EQ-5D-VAS mit dem Responsekriterium 15 mm auch für die gesamte Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 % hiermit vor (siehe Ergänzende Informationen: Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-9LA für Patienten mit PD-L1 &lt; 50 %).</p>	<p>auftreten darf. Aus seinen mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen geht hervor, dass zwar für einige Patienten eine erstmalige Verschlechterung ohne weitere Erhebungen als Ereignis in die Auswertungen eingeht, jedoch ist dies zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen und betrifft nur wenige Ereignisse (LCSS-ASBI ca. 10 %, EQ-5D VAS &lt; 5 %).</p> <p>Symptomatik (LCSS-ABSI)</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierte Chemotherapie für den Endpunkt Symptomatik ist somit nicht belegt.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um <math>\geq 7</math>, <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> Punkten des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Die Responderanalysen mit den Responsekriterien <math>\geq 7</math> und <math>\geq 10</math> wurden vom IQWiG im Anhang des Addendums dargestellt.</p> <p>Die Herleitung der Minimal Important Difference (MID) für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41, Abs. 1	<p>Die dauerhafte Verschlechterung ist definiert als Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle. Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurden konservativ als dauerhaft verschlechtert gewertet und nicht zensiert. Konkret bedeutet das Vorliegen einer dauerhaften Verschlechterung somit, dass nach der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle in allen weiteren Folgerhebungen weiterhin eine klinisch relevante Verschlechterung vorhanden ist oder in allen weiteren Folgerhebungen keine Daten mehr vorliegen.</p> <p>Zur Untersuchung der dauerhaften Verschlechterung (13) wurden sowohl die Ereignisse als auch die Zensierungsgründe folgendermaßen aufgeschlüsselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisse:</li> </ul>	<p>Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen mit den Responsekriterien <math>\geq 7</math> Punkte und <math>\geq 10</math> Punkte zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.</p> <p>Hierbei zeigen sich bezüglich der Responsekriterien <math>\geq 7</math> Punkte und <math>\geq 10</math> Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie. Bezüglich des Responsekriteriums <math>\geq 15</math> Punkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>In der Studie CA209-9LA wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erstmalige Verschlechterung ohne weitere Datenpunkte in der Folgezeit und ohne Versterben</li> <li>○ Erstmalige Verschlechterung gefolgt von Versterben</li> <li>○ In 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltende Verschlechterung</li> <li>● Zensierungsgründe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verschlechterung und spätere Verbesserung</li> <li>○ Keine Verschlechterung</li> </ul> </li> </ul> <p>Dabei zeigte sich über die Behandlungsarme hinweg für 10 der 11 Skalen des LCSS (außer blutiger Auswurf) für die MID von 15 mm bzw. 45 mm für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems sowie den EQ-5D-VAS für die MID 7 und 15 mm ein vergleichbares Muster: Der Anteil der Patienten, die aufgrund einer erstmaligen Verschlechterung ohne weitere Datenpunkte in der Folgezeit als Ereignis ausgewertet wurden, ist mit 2 % bis 11 % der Patienten mit Ereignis in der NSQ-Teilpopulation und 0 % bis 8 % der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit Ereignis in der SQ-Teilpopulation sehr gering. Der Großteil der Patienten mit Ereignis, die nur eine erstmalige Verschlechterung zeigen, ist durch einen anschließenden Todesfall begründet (12 % bis 26 % der Patienten mit Ereignis in der NSQ-Teilpopulation und 16 % bis 41 % der Patienten mit Ereignis in der SQ-Teilpopulation) und nicht durch fehlende Datenpunkte in der Folgezeit, z.B. wegen fehlenden Rücklaufs. Dagegen beläuft sich der Anteil der Patienten, die aufgrund einer in 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltenden Verschlechterung als Ereignis ausgewertet wurden, auf 68 % bis 85 % der Patienten mit Ereignis in der NSQ-Teilpopulation und 52 % bis 79 % der Patienten mit Ereignis in der SQ-Teilpopulation. Darüber hinaus zeigt sich in der Auswertung, dass der Anteil der Patienten mit Zensierung, die sich nach einer Verschlechterung wieder verbessern, bei 19 % bis 32 % in der NSQ-Teilpopulation und 12 % bis 29 % in der SQ-Teilpopulation liegt.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für blutiger Auswurf gemäß LCSS (MID 15 mm) als einzige Skala mit geringfügig anderem Muster ist der Anteil der Patienten mit Ereignis deutlich geringer als bei allen anderen Skalen. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen als Basis für die Auswertung weichen die prozentualen Anteile etwas ab, stellen aber die generelle Aussage nicht in Frage. Für blutiger Auswurf ist sowohl in der NSQ- als auch in der SQ-Teilpopulation der Anteil der Patienten, die aufgrund einer in 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltenden Verschlechterung als Ereignis ausgewertet wurden, doppelt so groß wie der Anteil der Patienten, die aufgrund einer erstmaligen Verschlechterung ohne weitere Datenpunkte in der Folgezeit als Ereignis ausgewertet wurden.</p> <p>Die dauerhafte Verschlechterung ist somit in diesem Fall mit initialer platinbasierter Chemotherapie für 2 bzw. 4 Zyklen in den beiden Behandlungsarmen und jeweils anschließender Fortführung der Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab bzw. mit optionalem</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pemetrexed als Erhaltungstherapie (bei NSQ-Patienten) die richtige Auswertung. Vor dem Hintergrund der relativ langen Beobachtungszeit (siehe Ergänzende Informationen: Charakteristika: Behandlungs- und Beobachtungsdauer) ermöglicht diese Auswertung die Abschätzung der langfristigen Effekte der Therapie auf die Morbidität und Lebensqualität. Die nachgereichten Auswertungen zu den Ereignissen und Zensierungen zeigen, dass die im Dossier dargestellte Analyse der dauerhaften Verschlechterung auch geeignet ist, diese Langzeiteffekte in beiden Behandlungsarmen abzubilden. BMS hat sich bei der Wahl der Operationalisierung für die Auswertungen in den Dossiers auch an früheren Verfahren zu Nivolumab und Ipilimumab orientiert. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung wurde in der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom mit identischer Definition der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dauerhaften Verschlechterung in einer vergleichbaren Situation (lange Beobachtungsdauer und Wechsel einer initialen Kombinationstherapie von Nivolumab + Ipilimumab nach vier Dosen auf eine Monotherapie mit Nivolumab alleine) von IQWiG und G-BA als klinisch sinnvoll anerkannt (14, 15).</p> <p>Der Vollständigkeit halber reicht BMS auch die vom IQWiG genannten alternativen Auswertungsarten für die NSQ- und die SQ-Teilpopulation sowie ergänzend die Analysen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung auch für die gesamte Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 % ein. In der Analyse der Zeit bis zur 1. Verschlechterung um die Responsekriterien 15 mm (LCSS) bzw. 7 und 15 mm (EQ-5D-VAS) und der Analyse mit dem MMRM zeigten sich für alle elf Skalen des LCSS und den EQ-5D-VAS sowohl in der NSQ- als auch in der SQ-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Ergänzende Informationen: Endpunkte Morbidität und Lebensqualität).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem zeigte sich in den vom IQWiG als notwendig erachteten Auswertungen für den EQ-5D-VAS mit dem Responsekriterium 15 mm in der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für die NSQ- und die SQ-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Ergänzende Informationen: Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist auf Basis der gewählten Operationalisierung sachgerecht und ermöglicht die Abschätzung der langfristigen Effekte der sich im Zeitverlauf ändernden Therapie in beiden Behandlungsarmen auf die Morbidität und Lebensqualität. Die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind unter Berücksichtigung der Nachauswertungen für den Zusatznutzen bewertbar. Insgesamt</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigten sich für mehrere Skalen dieser Kategorien statistisch signifikante Vorteile und damit ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (siehe Tabelle 1). Für die übrigen Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	
<p>S. 8, Abs. 7 und S. 9, Abs. 1 und S. 9, Abs. 4 und S. 30, Abs. 5 und S. 31</p>	<p><u>UE: Bewertbarkeit der Auswertungen</u></p> <p><b>Therapieabbruch wg. UE</b></p> <p>BMS hat auf Basis der Zulassungsstudie CA209-9LA für die Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 % beim Endpunkt Therapieabbruch wegen UE in der Hauptanalyse die Definition herangezogen, bei der es sich um den Therapieabbruch aller Wirkstoffkomponenten handelt (primäre Definition). Laut IQWiG ist der Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente als Endpunkt zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist.</p>	<p><u>Zu Patientengruppe b)</u></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in beiden Behandlungsgruppen bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUEs, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie.</p> <p><i>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und S.32, Tabelle 11 und S. 32, Abs. 2 und S. 34 und S. 37, Abs. 3- 7 und S. 39 und S. 41, Abs. 1</p>	<p>BMS hat die primäre Definition von Therapieabbruch wegen UE für die Hauptanalyse gewählt, da das Therapieprinzip der Immunonkologie weitergeführt wird, wenn die Therapie mit nur einem der beiden Immunonkologika (Ipilimumab) oder nur mit platinbasierter Chemotherapie abgebrochen wird. Gleichwohl reicht BMS Auswertungen zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE mit Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente im Interventions- sowie Vergleichsarm (sekundäre Definition) für die NSQ- und SQ-Teilpopulation nach (siehe Ergänzende Informationen: Endpunkt Therapieabbruch wegen UE). Die Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE sind in der NSQ- und SQ-Teilpopulation für beide Definitionen konsistent bzgl. der statistischen Signifikanz (Tabelle 1).</p>	<p>Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vor. <i>Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)</i> Hinsichtlich des Endpunkts Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich ein negativer Effekt von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. <i>Spezifische UEs</i> <i>Immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vor. <i>Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>])</i> Hinsichtlich des Endpunkts Anämie (schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]) zeigt sich im Detail ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie. <i>Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>])</i></p>

<p><b>AESI (inkl. immunvermittelter UE) und weitere spezifische UE</b></p> <p>BMS hat auf Basis der Zulassungsstudie CA209-9LA für die Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 % für den Endpunkt Verträglichkeit ergänzend Analysen für UE auf SOC/PT-Ebene und für die prädefinierten UE von besonderem Interesse (AESI) vorgelegt:</p> <p>Spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) und weitere UE von besonderem Interesse (OESI). Laut IQWiG ist es jedoch unklar, ob diese Endpunkte geeignet sind, um die immunvermittelten UE in der Studie CA209-9LA adäquat abzubilden. Des Weiteren gingen die jeweiligen Operationalisierungen der einzelnen AESI aus Modul 4 K (Nivolumab) bzw. 4 F (Ipilimumab) des Dossiers nicht hervor. Zudem lägen für die NSQ-Teilpopulation bzgl. der AESI keine Auswertungen zu UE Grad <math>\geq 3</math> und SUE sowie bzgl. der UE auf SOC/PT-Ebene unvollständige Daten zu jeglichen UE, UE Grad <math>\geq 3</math> und SUE vor, was eine Auswahl weiterer spezifischer UE nicht ermögliche.</p> <p>BMS legt sowohl für die NSQ- als auch die SQ-Teilpopulation die vom IQWiG als notwendig erachteten Auswertungen zu den AESI und UE auf SOC/PT-Ebene vor (siehe Ergänzende Informationen:</p>	<p>Im Detail zeigt sich bei der Betrachtung der spezifischen UEs für die Endpunkte Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]) und Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>Auf Basis der negativen Effekte zu SUE, schweren UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüchen wegen UE sowie im Detail zu immunvermittelten SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und anderen erhobenen spezifischen UEs ist ein relevanter Nachteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie mit bedeutsamen und für die Patienten belastenden Nebenwirkungen festzustellen.</p>
---	--

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE sowie (13)).</p> <p>Um die immunvermittelten UE insgesamt abzubilden, hat BMS zwei Operationalisierungen präspezifiziert. Die spezifischen UE (select UE) sind eine Auswahl an SOCs und PTs, die zu den typischen immunvermittelten UE gehören, und bei denen die Behandlung der UE mit einer Immunsuppression (z.B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste.</p> <p>Darüber hinaus wurden die imUE definiert, die zusätzlich, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigen, die eine immunmodulatorische Therapie erhielten. Als weitere UE von besonderem Interesse wurden noch die OESI definiert, die auch im Modul 4 K (Nivolumab) bzw. 4 F (Ipilimumab) dargestellt wurden.</p> <p>In einem separaten Dokument findet sich die Definition dieser drei AESI-Arten (13).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fazit:</b></p> <p>Die UE sind unter Berücksichtigung der Nachauswertungen für den Zusatznutzen bewertbar.</p>	
<p>S. 8 und S. 9, Abs. 1; 4-5 und S. 10f und S. 35, Abs. 1- 2 und S. 36, Abs. 1- 5 und</p>	<p><u>Quantifizierung des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG bestätigt den Hinweis auf einen Zusatznutzen für die NSQ-Patientengruppe, erachtet den Zusatznutzen jedoch als nicht-quantifizierbar. Zudem ist das IQWiG der Ansicht, dass für die SQ-Patientengruppe ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da die Vergleichstherapie nicht der vom G-BA festgesetzten ZVT entspräche.</p> <p>BMS ist überzeugt, dass die ZVT auch in der SQ-Patientengruppe adäquat umgesetzt ist und dass der Zusatznutzen in beiden Patientengruppen mit PD-L1 &lt; 50 % unter Berücksichtigung der bereits im Dossier gezeigten und in dieser Stellungnahme ergänzten Auswertungen quantifizierbar ist. In Tabelle 1 werden</p>	<p><u>Zu Patientengruppe b)</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der seit August 2017 laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie CA209-9LA heran, in der Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und einer platinbasierten Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen wird. Die Studie CA209-9LA wird in 103 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliale und nicht plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand (PD-L1)-Expression eingeschlossen. Die Einschlusskriterien der Studie CA209-9LA umfassten zusätzlich Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie. Dies traf jedoch nur auf 2 % der eingeschlossenen Patienten zu. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die neurologische Symptomatik mindestens 2 Wochen vor Einschluss in die Studie auf den Ausgangsbefund zurückgebildet hatte</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37, Abs. 3 und S. 39 und S.41 und S. 43	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der ZVT für die betrachteten Endpunkte dargestellt. Insgesamt ergibt sich sowohl für die NSQ- als auch die SQ-Patientengruppe und damit auch in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Hierbei sind folgende Ergebnisse maßgeblich:</p> <p><b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben in der NSQ- und SQ-Patientengruppe</b></p> <p>In der NSQ-Patientengruppe leitet das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben ab. BMS begrüßt dieses. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie reduzierte das Sterberisiko statistisch signifikant um 38 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR für das Gesamtüberleben: 0,62 (95 %-KI: 0,47; 0,82). Die mediane</p>	<p>und die Patienten entweder keine Corticosteroide erhielten oder eine stabile oder abnehmende Dosierung von &lt; 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag.</p> <p>In die Studie CA209-9LA wurden insgesamt 719 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und einer platinbasierten Chemotherapie (N = 361) oder ausschließlich mit platinbasierter Chemotherapie (N = 358) zugeteilt. Die Art der Chemotherapie war abhängig von der Histologie des Tumors: Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erhielten entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Wahl der Platinkomponente erfolgte dabei vor Randomisierung anhand Eignungskriterien durch den Prüfarzt.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression (<math>\geq 1\%</math> vs. <math>&lt; 1\%</math>), Histologie des Tumors (plattenepitheliale Histologie vs. nicht plattenepitheliale Histologie) und Geschlecht (männlich vs. weiblich). Patienten mit nicht quantifizierbarem PD-L1-Status (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden für die Stratifizierung der Population mit PD-L1-Expression <math>&lt; 1\%</math> zugeordnet. Die Therapie mit Ipilimumab sowie Nivolumab entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die maximale Behandlungsdauer für Ipilimumab + Nivolumab beträgt 24 Monate.</p> <p>Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überlebenszeit war unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit 19 Monaten (95 %-KI: 14; N.A.) um 8 Monate (70 %) länger als unter platinbasierter Chemotherapie (11 Monate (95 %-KI: 9; 14)).</p> <p>In der SQ-Teilpopulation ergibt sich basierend auf weitestgehend vergleichbaren Ergebnissen auch ein erheblicher Zusatznutzen: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie verringerte das Sterberisiko statistisch signifikant um 39 % im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie (HR 0,61 (95 %-KI: 0,42; 0,89)). Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit 14 Monaten (95 %-KI: 10; 16) um rund 6 Monate (68 %) länger als unter platinbasierter Chemotherapie (8 Monate (95 %-KI: 7; 11)).</p>	<p>Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Ermessen des Prüfarztes auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Ein Wechsel von Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach Krankheitsprogression war nicht gestattet.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie CA209-9LA war das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Die Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Studienende beobachtet.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde der 2. Datenschnitt vom 9. März 2020 herangezogen, welcher der a priori geplanten finalen Analyse für das Gesamtüberleben entspricht. Die Analyse war nach 402 Ereignissen geplant.</p> <p><i>Zur Studienpopulation</i></p> <p>Das mediane Alter der in die Studie CA209-9LA eingeschlossenen Patienten lag bei 65 Jahren, es wurden nur wenige Patienten mit einem Alter von 75 Jahren oder älter eingeschlossen und der Allgemeinzustand war gemäß der Einschlusskriterien der Studie gut oder sehr gut (ECOG-Performance Status 0-1). Das mediane Alter in der Zielpopulation der Patienten mit NSCLC liegt laut EPAR (Fußnote: EPAR S. 155) hingegen bei 71 Jahren. Laut Fachinformation sind die Daten von älteren Patienten (≥ 75 Jahre) aus der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der NSQ-Patientengruppe bzw. einen erheblichen Zusatznutzen in der SQ-Patientengruppe bei der Morbidität</b></p> <p>In der NSQ-Teilpopulation reduzierte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome für zwei der sieben Skalen des LCSS statistisch signifikant um 52 % bzw. 78 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie: HR der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Husten: 0,48 (95 %-KI: 0,28; 0,83)</li> <li>• blutiger Auswurf: 0,22 (95 %-KI: 0,06; 0,82)</li> </ul> <p>Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für Husten um 5,68 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe und für blutiger Auswurf noch nicht erreicht. Für den</p>	<p>Studie CA209-9LA begrenzt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten sollte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden. Darauf haben auch die medizinischen Fachgesellschaften in der Stellungnahme zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hingewiesen.</p> <p><i>Relevante Teilpopulation der Studie CA209-9LA - PD-L1 Status</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie CA209-9LA heran. Hierbei handelt es sich um Patienten mit metastasiertem, nicht plattenepithelialem oder plattenepithelialem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression &lt; 50 % aufweisen (N = 497). Patienten mit nicht quantifizierbarer PD-L1-Expression (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden nicht in die Teilpopulation eingeschlossen.</p> <p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Anwendung von Carboplatin gemäß der Arzneimittel-Richtlinie</i></p> <p>Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen Drittgenerationszytostatika. Gemäß aktueller Fassung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie kann Carboplatin im Off-Label-Use bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verordnet werden. Gemäß der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich bei Carboplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatika um eine gleichermaßen zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und die vier anderen Skalen zeigte sich konsistent hierzu ein Trend zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>Auch in der SQ-Teilpopulation zeigten sich die Vorteile von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei der Morbidität: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie verringerte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome bei drei der sieben Skalen des LCSS statistisch signifikant um 57 % bis 67 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie: HR der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Appetitlosigkeit: 0,43 (95 %-KI: 0,22; 0,85)</li> <li>• Husten: 0,41 (95 %-KI: 0,18; 0,93)</li> <li>• Schmerz: 0,33 (95 %-KI: 0,15; 0,72)</li> </ul>	<p>Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit in der Studie CA209-9LA adäquat umgesetzt.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CA209-9LA für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 Expression &lt; 50 % zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vor. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein Vorteil für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-9LA nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und palliativen Therapiesituationen ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen sind in den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei den spezifischen UEs relevante Nachteile von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für Appetitlosigkeit um 5,68 Monate und für Schmerz um 10,87 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe sowie für Husten noch nicht erreicht. Für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und die drei anderen Skalen zeigte sich konsistent hierzu ein Trend zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>Sowohl Husten und Schmerzen als auch blutiger Auswurf sind für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristische und für die Patienten bedeutsame Symptome (11, 16). Daher sind beim LCSS neben dem Index-Wert auch die einzelnen Symptome, die ebenfalls validiert sind (17, 18), zu betrachten und diese werden als schwerwiegend eingestuft.</p>	<p>platinbasierter Chemotherapie festzustellen, mit bedeutsamen und für die Patienten belastenden Nebenwirkungen.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung stellen die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen den Zusatznutzen durch die Verbesserung im Gesamtüberleben nicht infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich somit in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression &lt; 50 % ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der NSQ-Patientengruppe bzw. einen erheblichen Zusatznutzen in der SQ-Patientengruppe bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS</b></p> <p>In der NSQ-Teilpopulation reduzierte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Skala Symptombelastung des LCSS statistisch signifikant um 41 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie: HR der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptombelastung: HR = 0,59 (95 %-KI: 0,38; 0,91)</li> </ul> <p>Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptombelastung war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie noch nicht erreicht.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der SQ-Teilpopulation verringerte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für alle 4 Skalen des LCSS statistisch signifikant um 54 % bis 75 %: HR der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptombelastung: HR = 0,25 (95 %-KI: 0,11; 0,58)</li> <li>• Aktivitätsbeeinträchtigung: HR = 0,46 (95 %-KI: 0,22; 0,94)</li> <li>• Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: HR = 0,35 (95 %-KI: 0,17; 0,74)</li> <li>• Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: HR = 0,37 (95 %-KI: 0,16; 0,84)</li> </ul> <p>Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Aktivitätsbeeinträchtigung um 13,37 bzw. 14,19 Monate länger als</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe sowie für die beiden anderen Skalen für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie noch nicht erreicht.</p> <p><b>Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit Ausmaß beträchtlich bei SUE und gering bei Therapieabbruch wegen UE in der NSQ-Patientengruppe bzw. mit Ausmaß gering bei jeglichen UE in der SQ-Patientengruppe</b></p> <p>In der NSQ-Teilpopulation stimmt BMS der Einstufung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens für UE Grad <math>\geq 3</math> und SUE durch das IQWiG zu und ergänzt die Einstufung für Therapieabbruch wegen UE aufgrund der Verwertbarkeit der Daten. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich neben UE Grad <math>\geq 3</math> auch für jegliche UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>platinbasierter Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie (HR = 1,27 (95 %-KI: 0,98; 1,64) bzw. 1,07 (95 %-KI: 0,86; 1,33)). Für SUE (schwerwiegende UE) und Therapieabbruch wegen UE (primäre Definition) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (HR = 1,59 (95 %-KI: 1,18; 2,15) bzw. 1,67 (1,04; 2,69)).</p> <p>In der SQ-Teilpopulation zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung für UE Grad <math>\geq 3</math>, SUE und Therapieabbruch wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie (HR = 1,27 (95 %-KI: 0,84; 1,91), 1,35 (95 %-KI: 0,85; 2,15) bzw. 1,12 (95 %-KI: 0,42; 2,97)). Lediglich für jegliche UE zeigte sich ein</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (HR = 1,53 (95 %-KI: 1,10; 2,12)).</p> <p><b>Gesamtschau des Zusatznutzens</b></p> <p>Sowohl in der NSQ- als auch in der SQ-Patientengruppe zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie beim Gesamtüberleben sowie ein Zusatznutzen unterschiedlichen Ausmaßes bei der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für einen Teil der UE-Hauptkategorien zeigt sich ein größerer Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung des Schadens bei einzelnen UE-Hauptkategorien neben der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung: Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE zeigte sich</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Studie CA209-9LA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der NSQ-Teilpopulation für UE Grad <math>\geq 3</math> und jegliches UE und in der SQ-Teilpopulation für die drei besonders relevanten UE-Hauptkategorien (UE Grad <math>\geq 3</math>, SUE und Therapieabbruch wegen UE). Daneben beeinträchtigen die UE die Lebensqualität nicht. Vielmehr zeigte sich bei der Lebensqualität in der Studie CA209-9LA sowohl in der NSQ- als auch in der SQ-Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Auch bei Therapieabbruch wegen UE profitieren die meisten Patienten von einem lang anhaltenden Ansprechen (siehe Modul 4 K (Nivolumab) bzw. 4 F (Ipilimumab) S. 126f). Die beobachteten UE sind mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.</p> <p>In der Gesamtschau wird der Nachteil bei der Verträglichkeit zwar als relevant für die Patienten betrachtet; er rechtfertigt jedoch sowohl in der NSQ- als auch SQ-Patientengruppe im Vergleich zu den erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, den beträchtlichen bzw. erheblichen Vorteilen bei schwerwiegenden Symptomen und den geringen bzw. erheblichen Vorteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Somit wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowohl in der NSQ- als auch SQ-Patientengruppe insgesamt als erheblich eingestuft. Im Einklang mit der IQWiG-Bewertung für die NSQ-Patientengruppe ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insgesamt „Hinweis“ für sowohl die NSQ- als auch die SQ-Patientengruppe aufgrund der hohen Aussagekraft der RCT CA209-9LA mit dem direkten Vergleich vs. eine vom G-BA festgelegte ZVT-Alternative.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowohl in der NSQ- als auch in der SQ-Patientengruppe basierend auf den erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, den beträchtlichen bzw. erheblichen Vorteilen bei schwerwiegenden Symptomen und den geringen bzw. erheblichen Vorteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	
	<p><u>Fragestellung 2: Zusammenfassung und vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>BMS ist überzeugt, dass die ZVT auch in der SQ-Patientengruppe adäquat umgesetzt ist und dass der Zusatznutzen in beiden</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientengruppen mit PD-L1 &lt; 50 % unter Berücksichtigung der bereits im Dossier gezeigten und in dieser Stellungnahme ergänzten Auswertungen quantifizierbar ist. Insgesamt ergibt sich sowohl für die NSQ- als auch die SQ-Patientengruppe und damit auch in der Gesamtschau der Fragestellung 2 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>S. 49, Abs. 2- 4 und S. 57</p>	<p><b>GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p>Das IQWiG bestätigt, dass das Vorgehen zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar ist. Das IQWiG ist der Ansicht, dass insgesamt von einer Unterschätzung dieser Anzahl auszugehen ist, da 1) Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt würden und 2) als Obergrenze grundsätzlich alle Patienten für eine systemische Erstlinienbehandlung in Frage kommen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für 2020 (62.380 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in der Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 81,7 % – 83,2 % (50.976 – 51.903 Patienten).</li> <li>2. Davon befinden sich 48,5 % der Patienten im Stadium IV (24.749 – 25.199 Patienten).</li> <li>3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % – 78,5 % der Fälle durchgeführt (19.032 – 19.788 Patienten).</li> </ol>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Vorgehen von BMS entspricht der Spruchpraxis des G-BA (19-26) und dient entsprechend der Vorgehensweise des G-BA dazu „eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zu ermöglichen“ (26).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Das Vorgehen zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation entspricht der Spruchpraxis des G-BA und ist konsistent zu den zuletzt getroffenen G-BA Beschlüssen im Anwendungsgebiet.</p>	<p>4. Der Anteil der Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 89,7 % – 95,1 %. Der Anteil der Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 96,1 % – 98,0 %. In der Summe beträgt die Anzahl 16.329 – 18.423 Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>5. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) beträgt 25,9 % – 28,9 % (4.228 – 5.328 Patienten). Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS) &lt; 50 % beträgt 71,1 % – 74,1 % (12.101 – 13.095 Patienten).</p> <p>6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,8 % ergeben sich insgesamt 14.343 – 16.183 Patienten in der Zielpopulation. Davon</p> <p>6a. 3714 – 4680 Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) und</p> <p>6b. 10.630 – 11.503 Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1-Expression (TPS) &lt; 50 %.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 52, Abs. 5; 7-8 und S. 53, Abs. 1- 4; 6 und S. 54, Abs. 2- 4 und S. 58- 60</p>	<p><b>Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung</b></p> <p>BMS begrüßt, dass das IQWiG die von BMS berechneten Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe als plausibel bzw. in der Größenordnung plausibel einstuft.</p> <p>Bzgl. der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stimmt das IQWiG mit BMS bzgl. der notwendigen Quantifizierung der Kosten für tonschwellenaudiometrische Untersuchung und antiemetische Begleitmedikation bei Cisplatin überein. Zudem ist das IQWiG der Ansicht, dass 1) nur für das zu bewertende Arzneimittel bei Vinorelbin, für die Hydrierung und forcierte Diurese mit Mannitol bei Cisplatin sowie für die Prämedikation bei Pemetrexed und Paclitaxel packungsbezogener Verwurf zu berücksichtigen ist, 2) bei Docetaxel die Begleitmedikation nicht regelhaft notwendig ist und 3) bei allen Wirkstoffen noch weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, z.B. Laborleistungen anfallen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BMS widerspricht den Punkten 1) bis 3).</p> <p>1) BMS berücksichtigt u.a. für Vinorelbin, für die Hydrierung und forcierte Diurese mit Mannitol bei Cisplatin sowie für die Prämedikation bei Pemetrexed und Paclitaxel keinen packungsbezogenen Verwurf. Laut IQWiG sei dieses für die ZVT nachvollziehbar, dagegen wäre für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie entsprechender packungsbezogener Verwurf zu berücksichtigen. Dieses würde der Gleichbehandlung der zu bewertenden Therapie und der ZVT sowie der Spruchpraxis des G-BA widersprechen.</p> <p>BMS zeigt dieses beispielhaft für Vinorelbin. Für Vinorelbin in den herangezogenen Packungsgrößen von 10 Durchstechflaschen ergäbe sich für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 4 benötigten Packungen pro Jahr ein packungsbezogener Verwurf von 6 Packungen, für die ZVT bei 34,8 benötigten Packungen pro Jahr von 5 Packungen. Der G-BA hat für</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vinorelbin in der aktuellen Spruchpraxis Packungsgrößen von jeweils 10 Durchstechflaschen verwendet und keinen packungsbezogenen Verwurf berücksichtigt (25).</p> <p>Dementsprechend und zur Gleichbehandlung von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und der ZVT ist kein packungsbezogener Verwurf zu berücksichtigen.</p> <p>2) In der Fachinformation von Docetaxel wird eine Begleitmedikation mit Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren (G-CSF) genannt, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen. Gemäß der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten sollte die prophylaktische G-CSF Gabe bei Patienten mit soliden Tumoren erfolgen, die eine Tumorthherapie erhalten mit einem febrilen Neutropenierisiko <math>\geq 20\%</math> und <math>&lt; 40\%</math> bzw. <math>&lt; 20\%</math> und <math>\geq 10\%</math> und mit individuellen Risikofaktoren. Die Risikofaktoren „weit fortgeschrittene, symptomatische Tumorerkrankung“ und „Alter <math>&gt; 65</math> Jahre treffen</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf einen Großteil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit metastasiertem NSCLC zu. Laut dieser Leitlinie finden sich entsprechende Tumortherapielisten mit dem jeweiligen febrilen Neutropenierisiko z. B. in der EORTC-Leitlinie (27). Dort wird die Kategorie des febrilen Neutropenierisikos bei NSCLC für Docetaxel in Kombination mit Carboplatin mit &gt; 20 % und in Kombination mit Cisplatin mit 10 - 20 % angegeben (28). Folglich wird eine G-CSF Gabe für Docetaxel in Kombination mit Carboplatin immer und in Kombination mit Cisplatin beim Großteil der Patienten empfohlen.</p> <p>3) Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA werden als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Zur Gleichbehandlung von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und der ZVT und entsprechend der aktuellen Spruchpraxis des G-BA ist bei Vinorelbin, für die Hydrierung und forcierte Diurese mit Mannitol bei Cisplatin sowie für die Prämedikation bei Pemetrexed und Paclitaxel kein packungsbezogener Verwurf zu berücksichtigen.</p> <p>Für Docetaxel ist die Berücksichtigung der Kosten für die Begleitmedikation mit G-CSF entsprechend der Fachinformation</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten sachgerecht.</p> <p>Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA sind die Kosten der vom IQWiG angeführten weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht heranzuziehen.</p>	

**Ergänzende Informationen** (diese gehören nicht zu Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen)

**Inhaltsverzeichnis**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten .....Fehler! Textmarke nicht definiert.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten ..... 72

Fragestellung 2: Patienten mit PD-L1 < 50 %..... 72

Umsetzung der ZVT ..... 74

Verbesserung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:  
Bewertbarkeit der Auswertungen..... 80

UE: Bewertungbarkeit der Auswertungen ..... 89

Quantifizierung des Zusatznutzens ..... 93

Fragestellung 2: Zusammenfassung und vorgeschlagene Änderung..... 106

GKV-Patienten in der Zielpopulation .....107

Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung.....109

Ergänzende Informationen (diese gehören nicht zu Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen)

115

Inhaltsverzeichnis ..... 115

Tabellenverzeichnis ..... 116

Quantifizierung des Zusatznutzens ..... 118

Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-9LA für Patienten mit PD-L1 < 50 %..... 122

Charakteristika: Behandlungs- und Beobachtungsdauer ..... 123

Endpunkte Morbidität und Lebensqualität ..... 125

Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Zeit bis zur dauerhaften  
Verschlechterung ..... 133

Ergänzende Analyse: Zeit bis zur 1. Verschlechterung für Endpunkte gemäß LCSS... 136

Ergänzende Analyse: Zeit bis zur 1. Verschlechterung für EQ-5D-VAS..... 142

Ergänzende Analyse mit MMRM für Endpunkte gemäß LCSS ..... 145

Ergänzende Analyse mit MMRM für Endpunkt EQ-5D-VAS..... 149

Endpunkte Verträglichkeit ..... 151

Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ..... 151

Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) – Zeit bis zum  
ersten Auftreten des UE..... 153

Literaturverzeichnis .....155

## Tabellenverzeichnis

<a href="#"><u>Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Patienten mit PD-L1 &lt; 50 % aus Studie CA209-9LA</u></a> .....	118
<a href="#"><u>Tabelle 2: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NSQ-Teilpopulation)</u></a> .....	123
<a href="#"><u>Tabelle 3: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SQ-Teilpopulation)</u></a> .....	124
<a href="#"><u>Tabelle 4: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (NSQ-Teilpopulation)</u></a> .....	125
<a href="#"><u>Tabelle 5: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (NSQ-Teilpopulation)</u></a> .....	127
<a href="#"><u>Tabelle 6: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (SQ-Teilpopulation)</u></a> .....	129
<a href="#"><u>Tabelle 7: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (SQ-Teilpopulation)</u></a> .....	131
<a href="#"><u>Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (NSQ-Teilpopulation)</u></a> .....	133
<a href="#"><u>Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (SQ-Teilpopulation)</u></a> .....	134
<a href="#"><u>Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (gesamte Teilpopulation)</u></a> .....	135
<a href="#"><u>Tabelle 11: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm (NSQ-Teilpopulation)</u></a> .....	136
<a href="#"><u>Tabelle 12: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) (NSQ-Teilpopulation)</u></a> .....	137
<a href="#"><u>Tabelle 13: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm (SQ-Teilpopulation)</u></a> .....	138
<a href="#"><u>Tabelle 14: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) (SQ-Teilpopulation)</u></a> .....	139
<a href="#"><u>Tabelle 15: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm (gesamte Teilpopulation)</u></a> .....	140
<a href="#"><u>Tabelle 16: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) (gesamte Teilpopulation)</u></a> .....	141
<a href="#"><u>Tabelle 17: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung (NSQ-Teilpopulation)</u></a> .....	142
<a href="#"><u>Tabelle 18: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung (SQ-Teilpopulation)</u></a> .....	143

<a href="#"><u>Tabelle 19: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung (gesamte Teilpopulation) ....</u></a>	144
<a href="#"><u>Tabelle 20: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA (MMRM) (NSQ-Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 %).</u></a>	145
<a href="#"><u>Tabelle 21: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA (MMRM) (NSQ-Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 %) .</u></a>	146
<a href="#"><u>Tabelle 22: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA (MMRM) (SQ-Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 %).</u></a>	147
<a href="#"><u>Tabelle 23: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA (MMRM) (SQ-Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 %) ....</u></a>	148
<a href="#"><u>Tabelle 24: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA (MMRM) (NSQ-Teilpopulation) .....</u></a>	149
<a href="#"><u>Tabelle 25: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA (MMRM) (SQ-Teilpopulation) .....</u></a>	150
<a href="#"><u>Tabelle 26: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (NSQ-Teilpopulation) .....</u></a>	151
<a href="#"><u>Tabelle 27: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (SQ Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 %) .....</u></a>	152
<a href="#"><u>Tabelle 28: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (NSQ-Teilpopulation) .....</u></a>	153
<a href="#"><u>Tabelle 29: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (SQ-Teilpopulation) .....</u></a>	154

## Quantifizierung des Zusatznutzens

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Patienten mit PD-L1 < 50 % aus Studie CA209-9LA

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>(1)</sup> Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<b>Verlängerung des Überlebens (Mortalität)</b>		
<u>Gesamtüberleben</u> NSQ-Patientengruppe	HR = 0,62 (0,47; 0,82), p = 0,0008 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 19,22 vs. 11,33	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SQ-Patientengruppe	HR = 0,61 (0,42; 0,89), p = 0,0100 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 13,67 vs. 8,15	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>Gesamte Patientengruppe</i>	HR = 0,61 (0,49; 0,77), p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 16,16 vs. 10,25 1-Jahres-Überlebensraten: 63,0 % vs. 44,2 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)</b>		
<b>Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS</b>		
NSQ-Patientengruppe <b>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm)<sup>(2)</sup></b> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 2 Skalen <sup>(3)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Husten: HR = 0,48 (0,28; 0,83), p = 0,0078</li> <li>blutiger Auswurf: HR = 0,22 (0,06; 0,82), p = 0,0248</li> </ul>	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
SQ-Patientengruppe <b>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm)<sup>(2)</sup></b> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 3 Skalen <sup>(3)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Appetitlosigkeit: HR = 0,43 (0,22; 0,85), p = 0,0151</li> <li>Husten: HR = 0,41 (0,18; 0,93), p = 0,0332</li> <li>Schmerz: HR = 0,33 (0,15; 0,72), p = 0,0057</li> </ul>	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
<i>Gesamte Patientengruppe</i> <b>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm)<sup>(2)</sup></b> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 4 Skalen <sup>(3)</sup> :	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>(1)</sup> Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fatigue</i>: HR = 0,69 (0,49; 0,98), p = 0,0380</li> <li>• <i>Husten</i>: HR = 0,45 (0,29; 0,70), p = 0,0005</li> <li>• <i>blutiger Auswurf</i>: HR = 0,26 (0,11; 0,63), p = 0,0028</li> <li>• <i>Schmerz</i>: HR = 0,57 (0,38; 0,85), p = 0,0053</li> </ul>		
<b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</b>		
NSQ-Patientengruppe <b>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm)<sup>(2)</sup></b> kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-VAS: 0,71 (0,49, 1,01), p = 0,0581</li> </ul>		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
SQ-Patientengruppe <b>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm)<sup>(2)</sup></b> kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-VAS: 0,621 (0,384; 1,004), p = 0,0521</li> </ul>		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesamte Patientengruppe <b>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm)<sup>(2)</sup></b> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-VAS: 0,68 (0,51; 0,91), p = 0,0102</li> </ul>		Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Verbesserung der Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS</b>		
NSQ-Patientengruppe <b>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm)<sup>(2)</sup></b> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 1 Skala <sup>(2)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptombelastung: HR = 0,59 (0,38; 0,91), p = 0,0172</li> </ul>		Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SQ-Patientengruppe <b>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm)<sup>(2)</sup></b> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei allen 4 Skalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptombelastung: HR = 0,25 (0,11; 0,58), p = 0,0011</li> <li>• Aktivitätsbeeinträchtigung: HR = 0,46 (0,22; 0,94), p = 0,0341</li> <li>• Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: HR = 0,35 (0,17; 0,74), p = 0,0060</li> <li>• Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: HR = 0,37 (0,16; 0,84), p = 0,017</li> </ul>		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>(1)</sup> Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<p><i>Gesamte Patientengruppe</i></p> <p><b>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm)<sup>(2)</sup></b> statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 3 Skalen<sup>(3)</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptombelastung: 0,47 (0,32; 0,70), <math>p = 0,0002</math></li> <li>• Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,70 (0,49; 0,99), <math>p = 0,0453</math></li> <li>• allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,58 (0,40; 0,85), <math>p = 0,0054</math></li> </ul>		<p><i>Zusatznutzen: Ausmaß erheblich;</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</i></p>
<b>Verträglichkeit</b>		
<b><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i></b>		
<u>Jegliches UE</u> NSQ-Patientengruppe	HR = 1,07 (0,86; 1,33) p = 0,5373	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
SQ-Patientengruppe	HR = 1,53 (1,10; 2,12) p = 0,0085	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<i>Gesamte Patientengruppe</i>	<i>HR = 1,19 (0,99; 1,42)</i> <i>p = 0,0606</i>	<i>Zusatznutzen nicht nachgewiesen</i>
<u>UE Grad <math>\geq 3</math></u> NSQ-Patientengruppe	HR = 1,27 (0,98; 1,64) p = 0,0710	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
SQ-Patientengruppe	HR = 1,27 (0,84; 1,91) p = 0,2543	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>Gesamte Patientengruppe</i>	<i>HR = 1,27 (1,02; 1,58)</i> <i>p = 0,0314</i>	<i>Schaden: Ausmaß gering;</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</i>
<u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> NSQ-Patientengruppe	HR = 1,59 (1,18; 2,15) p = 0,0023	Schaden: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SQ-Patientengruppe	HR = 1,35 (0,85; 2,15) p = 0,1949	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>Gesamte Patientengruppe</i>	<i>HR = 1,52 (1,18; 1,95),</i> <i>p = 0,0010</i>	<i>Schaden: Ausmaß beträchtlich;</i> <i>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</i>

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie <sup>(1)</sup> Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<u>Therapieabbruch wegen UE (primäre Definition):</u> NSQ-Patientengruppe	HR = 1,67 (1,04; 2,69) p = 0,0334	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SQ-Patientengruppe	HR = 1,12 (0,42; 2,97) p = 0,8229	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>Gesamte Patientengruppe</i>	<i>HR = 1,528 (0,998; 2,337)</i> <i>p = 0,0491</i>	<i>Zusatznutzen nicht nachgewiesen</i>
<u>Ergänzende Auswertung zu Therapieabbruch wegen UE</u>		
<u>Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition):</u> NSQ-Patientengruppe	HR = 2,12 (1,33; 3,37) p = 0,0012	N.A.
SQ-Patientengruppe	HR = 1,66 (0,66; 4,14) p = 0,2727	N.A.
<i>Gesamte Patientengruppe</i>	<i>HR = 1,98 (1,31; 2,99)</i> <i>p = 0,0009</i>	N.A.
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N.A. = nicht anwendbar; NSQ-Patientengruppe: Patienten mit nicht-plattenepithelialer Tumorhistologie; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SQ-Patientengruppe: Patienten mit plattenepithelialer Tumorhistologie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Platinbasierte Chemotherapie: Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed bei nicht-plattenepithelialer Tumorhistologie sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel bei plattenepithelialer Tumorhistologie</p> <p>(2) In den ergänzenden, vom IQWiG genannten alternativen Auswertungsarten (Zeit bis zur 1. Verschlechterung und MMRM; siehe Ergänzende Informationen: Endpunkte Morbidität und Lebensqualität) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>(3) Für die anderen Skalen zeigte sich in dieser Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Modul 4 K (Nivolumab) bzw. 4 F (Ipilimumab) Anhang 4-G 3.1.2).</p>		

## **Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-9LA für Patienten mit PD-L1 < 50 %**

Nachfolgend werden ergänzend zu Modul 4 K (Nivolumab) bzw. 4 F (Ipilimumab) Auswertungen für die Patienten mit PD-L1 < 50 % dargestellt. Dabei werden die Daten für jeden einzelnen Abschnitt in folgender Reihenfolge präsentiert:

1. NSQ-Teilpopulation
2. SQ-Teilpopulation
3. ggf. ergänzend: gesamte Teilpopulation

Die folgenden weiteren ergänzenden Auswertungen sind aufgrund des Umfangs in einem separaten Dokument enthalten (13):

- Details zur Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
- Endpunkte UE auf SOC/PT-Ebene
- Kaplan-Meier-Kurven
- Details zur Operationalisierung der Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI).

## Charakteristika: Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 2: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NSQ-Teilpopulation)

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	NSQ-Teilpopulation	
	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT <sup>(1)</sup> (N = 180)	pCT <sup>(1)</sup> (N = 153)
<b>Behandlungsdauer (Monate)</b>		
Mittelwert	7,48	5,74
Median	5,63	4,17
Min; Max	0,0; 23,5	0,0; 22,8
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
Gesamtüberleben		
Mittelwert	13,43	11,50
Median	14,54	10,74
Min; Max	0,2; 25,8	0,3; 26,7
Standardabweichung (SD)	6,44	6,50
Krankheitsbezogene Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus 115 Tage Nachbeobachtung		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus Nachbeobachtung (35 und 115 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate im ersten Jahr und anschließend alle sechs Monate)		
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus 100 Tage Nachbeobachtung		
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie		
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		

Tabelle 3: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SQ-Teilpopulation)

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	SQ-Teilpopulation	
	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT <sup>(1)</sup> (N = 80)	pCT <sup>(1)</sup> (N = 74)
<b>Behandlungsdauer (Monate)</b>		
Mittelwert	7,86	1,73
Median	5,82	2,10
Min; Max	0,0; 23,5	0,0; 3,3
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
Gesamtüberleben		
Mittelwert	11,99	9,78
Median	13,63	8,13
Min; Max	0,2; 27,2	0,1; 24,6
Standardabweichung (SD)	7,03	6,36
Krankheitsbezogene Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus 115 Tage Nachbeobachtung		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus Nachbeobachtung (35 und 115 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate im ersten Jahr und anschließend alle sechs Monate)		
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus 100 Tage Nachbeobachtung		
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie		
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		

## Endpunkte Morbidität und Lebensqualität

### Berücksichtigungsanteile der Fragebögen

Tabelle 4: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (NSQ-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>
Studienbeginn und ein weiterer Erhebungszeitpunkt <sup>(3)</sup>	168/181 (92,8%)	140/160 (87,5%)
Studienbeginn	178/181 (98,3%)	149/160 (93,1%)
Woche 3	155/170 (91,2%)	137/143 (95,8%)
Woche 6	151/164 (92,1%)	113/127 (89,0%)
Woche 9	139/151 (92,1%)	112/121 (92,6%)
Woche 12	125/131 (95,4%)	93/106 (87,7%)
Woche 15	115/122 (94,3%)	94/100 (94,0%)
Woche 18	100/115 (87,0%)	79/85 (92,9%)
Woche 21	95/105 (90,5%)	66/68 (97,1%)
Woche 24 <sup>4</sup>	46/94 (48,9%)	24/56 (42,9%)
Woche 30	67/77 (87,0%)	38/42 (90,5%)
Woche 36	61/66 (92,4%)	29/33 (87,9%)
Woche 42	57/61 (93,4%)	22/25 (88,0%)
Woche 48	43/50 (86,0%)	22/26 (84,6%)
Woche 54	37/46 (80,4%)	22/25 (88,0%)
Woche 60	30/40 (75,0%)	20/24 (83,3%)
Woche 66	33/35 (94,3%)	20/20 (100,0%)
Woche 72	22/23 (95,7%)	8/10 (80,0%)

Berücksichtigungsanteil LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>
Woche 78	12/15 (80,0%)	6/7 (85,7%)
Woche 84	6/8 (75,0%)	3/3 (100,0%)
Woche 90	4/4 (100,0%)	3/3 (100,0%)
Woche 96	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)
Woche 102	1/1 (100,0%)	0/1 (0,0%)
Follow-Up 1	89/128 (69,5%)	85/119 (71,4%)
Follow-Up 2	53/86 (61,6%)	47/76 (61,8%)
<p>eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); LCSS = Lung Cancer Symptom Scale</p> <p>(1) Die Erhebung der LCSS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist bzw. die Follow-Up-Besuche abschließt.</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p> <p>(3) Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn.</p> <p>(4) In der Woche 24 war keine Erhebung des LCSS geplant und das eCRF enthielt auch keine Formulare dafür aufgrund des Übergangs der Erhebungsintervalle nach 6 Monaten von alle 3 Wochen auf alle 6 Wochen. Somit umfasst die Anzahl der auswertbaren Patienten in der Woche 24 nur denjenigen Teil der Patienten, bei dem der LCSS bei dieser ungeplanten Visite erhoben wurde. Dagegen gingen in die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung auch die Patienten ohne ungeplante Visite ein.</p>		

Tabelle 5: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (NSQ-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten) <sup>(2)</sup>	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten) <sup>(2)</sup>
Studienbeginn und ein weiterer Erhebungszeitpunkt <sup>(3)</sup>	165/181 (91,2%)	141/160 (88,1%)
Studienbeginn	175/181 (96,7%)	150/160 (93,8%)
Woche 3	155/170 (91,2%)	137/143 (95,8%)
Woche 6	149/164 (90,9%)	115/127 (90,6%)
Woche 9	140/151 (92,7%)	113/121 (93,4%)
Woche 12	125/131 (95,4%)	94/106 (88,7%)
Woche 15	116/122 (95,1%)	95/100 (95,0%)
Woche 18	100/115 (87,0%)	78/85 (91,8%)
Woche 21	96/105 (91,4%)	65/68 (95,6%)
Woche 24 <sup>4</sup>	46/94 (48,9%)	24/56 (42,9%)
Woche 30	67/77 (87,0%)	38/42 (90,5%)
Woche 36	61/66 (92,4%)	29/33 (87,9%)
Woche 42	57/61 (93,4%)	23/25 (92,0%)
Woche 48	44/50 (88,0%)	23/26 (88,5%)
Woche 54	36/46 (78,3%)	22/25 (88,0%)
Woche 60	31/40 (77,5%)	20/24 (83,3%)
Woche 66	33/35 (94,3%)	19/20 (95,0%)
Woche 72	22/23 (95,7%)	8/10 (80,0%)
Woche 78	12/15 (80,0%)	6/7 (85,7%)
Woche 84	6/8 (75,0%)	3/3 (100,0%)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>
Woche 90	3/4 (75,0%)	3/3 (100,0%)
Woche 96	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)
Woche 102	1/1 (100,0%)	0/1 (0,0%)
Follow-Up 1	90/128 (70,3%)	85/119 (71,4%)
Follow-Up 2	56/86 (65,1%)	49/76 (64,5%)
Überlebens-Follow-Up 1	40/65 (61,5%)	29/53 (54,7%)
Überlebens-Follow-Up 2	29/49 (59,2%)	23/37 (62,2%)
Überlebens-Follow-Up 3	25/33 (75,8%)	15/21 (71,4%)
Überlebens-Follow-Up 4	12/19 (63,2%)	8/14 (57,1%)
Überlebens-Follow-Up 5	9/9 (100,0%)	3/3 (100,0%)
Überlebens-Follow-Up 6	3/3 (100,0%)	0/0 (0,0%)
<p>eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions</p> <p>(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p> <p>(3) Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn.</p> <p>(4) In der Woche 24 war keine Erhebung des EQ-5D geplant und das eCRF enthielt auch keine Formulare dafür aufgrund des Übergangs der Erhebungsintervalle nach 6 Monaten von alle 3 Wochen auf alle 6 Wochen. Somit umfasst die Anzahl der auswertbaren Patienten in der Woche 24 nur denjenigen Teil der Patienten, bei dem der EQ-5D bei dieser ungeplanten Visite erhoben wurde. Dagegen gingen in die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung auch die Patienten ohne ungeplante Visite ein.</p>		

Tabelle 6: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (SQ-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>
Studienbeginn und ein weiterer Erhebungszeitpunkt <sup>(3)</sup>	74/81 (91,4%)	62/75 (82,7%)
Studienbeginn	80/81 (98,8%)	66/75 (88,0%)
Woche 3	65/75 (86,7%)	62/66 (93,9%)
Woche 6	64/70 (91,4%)	50/56 (89,3%)
Woche 9	65/68 (95,6%)	46/50 (92,0%)
Woche 12	59/64 (92,2%)	5/6 (83,3%)
Woche 15	51/56 (91,1%)	1/1 (100,0%)
Woche 18	46/53 (86,8%)	0/0 (0,0%)
Woche 21	43/47 (91,5%)	0/0 (0,0%)
Woche 24 <sup>4</sup>	24/41 (58,5%)	0/0 (0,0%)
Woche 30	34/39 (87,2%)	0/0 (0,0%)
Woche 36	28/31 (90,3%)	0/0 (0,0%)
Woche 42	23/27 (85,2%)	0/0 (0,0%)
Woche 48	23/25 (92,0%)	0/0 (0,0%)
Woche 54	19/23 (82,6%)	0/0 (0,0%)
Woche 60	17/20 (85,0%)	0/0 (0,0%)
Woche 66	14/15 (93,3%)	0/0 (0,0%)
Woche 72	11/12 (91,7%)	0/0 (0,0%)
Woche 78	4/6 (66,7%)	0/0 (0,0%)
Woche 84	5/5 (100,0%)	0/0 (0,0%)

Berücksichtigungsanteil LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>
Woche 90	3/4 (75,0%)	0/0 (0,0%)
Woche 96	2/3 (66,7%)	0/0 (0,0%)
Woche 102	2/2 (100,0%)	0/0 (0,0%)
Follow-Up 1	33/50 (66,0%)	49/65 (75,4%)
Follow-Up 2	21/31 (67,7%)	36/52 (69,2%)
<p>eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); LCSS = Lung Cancer Symptom Scale</p> <p>(1) Die Erhebung der LCSS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist bzw. die Follow-Up-Besuche abschließt.</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p> <p>(3) Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn.</p> <p>(4) In der Woche 24 war keine Erhebung des LCSS geplant und das eCRF enthielt auch keine Formulare dafür aufgrund des Übergangs der Erhebungsintervalle nach 6 Monaten von alle 3 Wochen auf alle 6 Wochen. Somit umfasst die Anzahl der auswertbaren Patienten in der Woche 24 nur denjenigen Teil der Patienten, bei dem der LCSS bei dieser ungeplanten Visite erhoben wurde. Dagegen gingen in die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung auch die Patienten ohne ungeplante Visite ein.</p>		

Tabelle 7: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (SQ-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten) <sup>(2)</sup>	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten) <sup>(2)</sup>
Studienbeginn und ein weiterer Erhebungszeitpunkt <sup>(3)</sup>	74/81 (91,4%)	69/75 (92,0%)
Studienbeginn	79/81 (97,5%)	74/75 (98,7%)
Woche 3	65/75 (86,7%)	61/66 (92,4%)
Woche 6	64/70 (91,4%)	49/56 (87,5%)
Woche 9	65/68 (95,6%)	45/50 (90,0%)
Woche 12	58/64 (90,6%)	5/6 (83,3%)
Woche 15	50/56 (89,3%)	1/1 (100,0%)
Woche 18	49/53 (92,5%)	0/0 (0,0%)
Woche 21	43/47 (91,5%)	0/0 (0,0%)
Woche 24 <sup>4</sup>	24/41 (58,5%)	0/0 (0,0%)
Woche 30	34/39 (87,2%)	0/0 (0,0%)
Woche 36	28/31 (90,3%)	0/0 (0,0%)
Woche 42	23/27 (85,2%)	0/0 (0,0%)
Woche 48	23/25 (92,0%)	0/0 (0,0%)
Woche 54	20/23 (87,0%)	0/0 (0,0%)
Woche 60	17/20 (85,0%)	0/0 (0,0%)
Woche 66	14/15 (93,3%)	0/0 (0,0%)
Woche 72	12/12 (100,0%)	0/0 (0,0%)
Woche 78	5/6 (83,3%)	0/0 (0,0%)
Woche 84	5/5 (100,0%)	0/0 (0,0%)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>	<b>Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>(1)</sup> (Anteil der auswertbaren Patienten)<sup>(2)</sup></b>
Woche 90	3/4 (75,0%)	0/0 (0,0%)
Woche 96	2/3 (66,7%)	0/0 (0,0%)
Woche 102	2/2 (100,0%)	0/0 (0,0%)
Follow-Up 1	35/50 (70,0%)	52/65 (80,0%)
Follow-Up 2	20/31 (64,5%)	40/52 (76,9%)
Überlebens-Follow-Up 1	13/22 (59,1%)	24/35 (68,6%)
Überlebens-Follow-Up 2	9/12 (75,0%)	17/27 (63,0%)
Überlebens-Follow-Up 3	5/6 (83,3%)	13/21 (61,9%)
Überlebens-Follow-Up 4	0/2 (0,0%)	7/12 (58,3%)
Überlebens-Follow-Up 5	0/0 (0,0%)	4/5 (80,0%)
Überlebens-Follow-Up 7	0/0 (0,0%)	1/1 (100,0%)
<p>eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions</p> <p>(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p> <p>(3) Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn.</p> <p>(4) In der Woche 24 war keine Erhebung des EQ-5D geplant und das eCRF enthielt auch keine Formulare dafür aufgrund des Übergangs der Erhebungsintervalle nach 6 Monaten von alle 3 Wochen auf alle 6 Wochen. Somit umfasst die Anzahl der auswertbaren Patienten in der Woche 24 nur denjenigen Teil der Patienten, bei dem der EQ-5D bei dieser ungeplanten Visite erhoben wurde. Dagegen gingen in die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung auch die Patienten ohne ungeplante Visite ein.</p>		

## Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (NSQ-Teilpopulation)

EQ-5D (MID)	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	HR (95 %-KI) p-Wert <sup>(3)</sup>	AD in Monaten
EQ-5D-VAS (7)	181	66 (36,5%)	115 (63,5%)	16,36 (13,83; 20,14)	160	56 (35,0%)	104 (65,0%)	14,06 (9,46; N.A.)	0,695 (0,482; 1,002) 0,0515	2,30
Ergänzende Analyse										
EQ-5D-VAS (15)	181	45 (24,9%)	136 (75,1%)	22,21 (19,48; N.A.)	160	35 (21,9%)	125 (78,1%)	19,35 (16,53; N.A.)	0,842 (0,537; 1,321) 0,4543	2,86
AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; VAS = visueller Analogskalenwert  (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.										

Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (SQ-Teilpopulation)

EQ-5D (MID)	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	HR (95 %-KI) p-Wert <sup>(3)</sup>	AD in Monaten
EQ-5D-VAS (7)	81	37 (45,7%)	44 (54,3%)	12,68 (6,01; 19,29)	75	33 (44,0%)	42 (56,0%)	9,03 (5,65; 9,95)	0,655 (0,401; 1,070) 0,0908	3,65
Ergänzende Analyse										
EQ-5D-VAS (15)	81	20 (24,7%)	61 (75,3%)	N.A. (21,49; N.A.)	75	22 (29,3%)	53 (70,7%)	10,18 (9,23; N.A.)	0,592 (0,310; 1,131) 0,1124	N.A.
AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; VAS = visueller Analogskalenwert  (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.										

Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (gesamte Teilpopulation)

EQ-5D (MID)	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	HR (95 %-KI) p-Wert <sup>(3)</sup>	AD in Monaten
EQ-5D-VAS (7)	262	103 (39,3%)	159 (60,7%)	15,87 (13,21; 19,29)	235	89 (37,9%)	146 (62,1%)	10,45 (9,03; 15,38)	0,681 (0,508; 0,913) 0,0102	5,42
Ergänzende Analyse										
EQ-5D-VAS (15)	262	65 (24,8%)	197 (75,2%)	22,21 (20,14; N.A.)	235	57 (24,3%)	178 (75,7%)	17,81 (16,53; N.A.)	0,751 (0,520; 1,085) 0,1270	4,40
AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; VAS = visueller Analogskalenwert  (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.										

### Ergänzende Analyse: Zeit bis zur 1. Verschlechterung für Endpunkte gemäß LCSS

Table 11: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm (NSQ-Teilpopulation)

LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				HR (95 %-KI) p-Wert <sup>(3)</sup>
	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	
Appetitlosigkeit	181	94 (51,9%)	87 (48,1%)	5,59 (2,99; 9,59)	160	73 (45,6%)	87 (54,4%)	4,86 (2,79; 7,79)	0,918 (0,672; 1,253) 0,5893
Fatigue	181	95 (52,5%)	86 (47,5%)	4,83 (2,79; 9,59)	160	76 (47,5%)	84 (52,5%)	3,06 (2,17; 9,10)	0,870 (0,640; 1,182) 0,3733
Husten	181	81 (44,8%)	100 (55,2%)	7,66 (4,44; 15,93)	160	66 (41,3%)	94 (58,8%)	8,25 (4,67; 10,15)	0,998 (0,719; 1,386) 0,9909
Dyspnoe	181	86 (47,5%)	95 (52,5%)	7,66 (4,93; 14,95)	160	62 (38,8%)	98 (61,3%)	9,72 (4,90; N.A.)	1,003 (0,721; 1,396) 0,9846
Blutiger Auswurf	181	22 (12,2%)	159 (87,8%)	N.A. (N.A.; N.A.)	160	20 (12,5%)	140 (87,5%)	N.A. (15,15; N.A.)	0,796 (0,429; 1,477) 0,4692
Schmerz	181	85 (47,0%)	96 (53,0%)	8,51 (4,99; 12,22)	160	62 (38,8%)	98 (61,3%)	8,02 (5,75; N.A.)	1,012 (0,727; 1,409) 0,9448
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	181	62 (34,3%)	119 (65,7%)	18,83 (9,33; N.A.)	160	38 (23,8%)	122 (76,3%)	N.A. (17,68; N.A.)	1,143 (0,757; 1,728) 0,5250

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.  
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.  
(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

Tabelle 12: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) (NSQ-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
LCSS	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	HR (95 %-KI) p-Wert <sup>(3)</sup>
Symptombelastung	181	83 (45,9%)	98 (54,1%)	9,00 (5,55; 13,83)	160	68 (42,5%)	92 (57,5%)	5,59 (4,24; 14,42)	0,802 (0,580; 1,111) 0,1843
Aktivitätsbeeinträchtigung	181	106 (58,6%)	75 (41,4%)	3,52 (2,37; 5,65)	160	65 (40,6%)	95 (59,4%)	5,68 (3,71; N.A.)	1,212 (0,886; 1,658) 0,2292
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	181	97 (53,6%)	84 (46,4%)	4,14 (2,99; 6,70)	160	68 (42,5%)	92 (57,5%)	5,72 (3,68; 12,55)	1,014 (0,740; 1,391) 0,9295
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	181	85 (47,0%)	96 (53,0%)	9,03 (4,86; 12,22)	160	58 (36,3%)	102 (63,8%)	7,79 (5,52; N.A.)	0,994 (0,705; 1,401) 0,9719
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie  (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.									

Table 13: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm (SQ-Teilpopulation)

LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	
Appetitlosigkeit	81	48 (59,3%)	33 (40,7%)	4,40 (2,76; 6,37)	75	28 (37,3%)	47 (62,7%)	5,29 (3,35; N.A.)	1,131 (0,690; 1,857) 0,6249
Fatigue	81	49 (60,5%)	32 (39,5%)	2,14 (1,45; 3,45)	75	29 (38,7%)	46 (61,3%)	4,04 (1,87; N.A.)	1,285 (0,791; 2,088) 0,3112
Husten	81	29 (35,8%)	52 (64,2%)	16,56 (6,70; N.A.)	75	24 (32,0%)	51 (68,0%)	6,28 (3,15; N.A.)	0,640 (0,361; 1,133) 0,1255
Dyspnoe	81	34 (42,0%)	47 (58,0%)	9,46 (3,88; N.A.)	75	21 (28,0%)	54 (72,0%)	6,24 (2,86; N.A.)	1,069 (0,609; 1,877) 0,8152
Blutiger Auswurf	81	11 (13,6%)	70 (86,4%)	N.A. (N.A.; N.A.)	75	7 (9,3%)	68 (90,7%)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,743 (0,271; 2,035) 0,5632
Schmerz	81	35 (43,2%)	46 (56,8%)	9,03 (4,21; N.A.)	75	21 (28,0%)	54 (72,0%)	6,28 (6,01; N.A.)	1,114 (0,632; 1,963) 0,7084
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	81	30 (37,0%)	51 (63,0%)	12,29 (6,24; N.A.)	75	13 (17,3%)	62 (82,7%)	6,70 (6,44; N.A.)	1,152 (0,574; 2,312) 0,6915
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie  (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.									

Tabelle 14: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) (SQ-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
LCSS	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	HR (95 %-KI) p-Wert <sup>(3)</sup>
Symptombelastung	81	39 (48,1%)	42 (51,9%)	6,87 (3,98; 12,02)	75	25 (33,3%)	50 (66,7%)	6,28 (3,68; N.A.)	0,926 (0,543; 1,580) 0,7785
Aktivitätsbeeinträchtigung	81	39 (48,1%)	42 (51,9%)	4,63 (2,23; N.A.)	75	30 (40,0%)	45 (60,0%)	5,29 (2,17; N.A.)	0,977 (0,594; 1,605) 0,9263
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	81	36 (44,4%)	45 (55,6%)	12,02 (3,88; N.A.)	75	27 (36,0%)	48 (64,0%)	5,91 (3,35; 6,70)	0,824 (0,473; 1,436) 0,4953
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	81	33 (40,7%)	48 (59,3%)	9,03 (4,40; N.A.)	75	22 (29,3%)	53 (70,7%)	6,70 (5,29; N.A.)	0,945 (0,533; 1,676) 0,8477
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie  (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.									

Table 15: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm (gesamte Teilpopulation)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
LCSS	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	HR (95 %-KI) p-Wert <sup>(3)</sup>
Appetitlosigkeit	262	142 (54,2%)	120 (45,8%)	4,63 (3,35; 7,62)	235	101 (43,0%)	134 (57,0%)	5,13 (3,52; 6,41)	0,979 (0,752; 1,273) 0,8721
Fatigue	262	144 (55,0%)	118 (45,0%)	3,45 (2,33; 5,91)	235	105 (44,7%)	130 (55,3%)	3,58 (2,20; 9,10)	0,980 (0,756; 1,269) 0,8771
Husten	262	110 (42,0%)	152 (58,0%)	9,99 (6,24; 16,56)	235	90 (38,3%)	145 (61,7%)	8,05 (4,90; 9,72)	0,895 (0,673; 1,190) 0,4445
Dyspnoe	262	120 (45,8%)	142 (54,2%)	9,00 (4,93; 12,02)	235	83 (35,3%)	152 (64,7%)	13,83 (6,24; N.A.)	1,021 (0,768; 1,358) 0,8840
Blutiger Auswurf	262	33 (12,6%)	229 (87,4%)	N.A. (N.A.; N.A.)	235	27 (11,5%)	208 (88,5%)	N.A. (15,15; N.A.)	0,782 (0,462; 1,325) 0,3610
Schmerz	262	120 (45,8%)	142 (54,2%)	8,97 (5,52; 10,64)	235	83 (35,3%)	152 (64,7%)	7,62 (6,28; 14,52)	1,036 (0,778; 1,378) 0,8105
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	262	92 (35,1%)	170 (64,9%)	18,83 (9,59; N.A.)	235	51 (21,7%)	184 (78,3%)	N.A. (17,68; N.A.)	1,145 (0,803; 1,632) 0,4539
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie  (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.									

Tabelle 16: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) (gesamte Teilpopulation)

LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	
Symptombelastung	262	122 (46,6%)	140 (53,4%)	8,05 (5,55; 12,02)	235	93 (39,6%)	142 (60,4%)	6,08 (4,86; 14,42)	0,832 (0,630; 1,097) 0,1923
Aktivitätsbeeinträchtigung	262	145 (55,3%)	117 (44,7%)	3,71 (2,73; 5,65)	235	95 (40,4%)	140 (59,6%)	5,52 (3,68; N.A.)	1,145 (0,880; 1,491) 0,3137
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	262	133 (50,8%)	129 (49,2%)	4,40 (3,48; 8,02)	235	95 (40,4%)	140 (59,6%)	5,91 (4,24; 11,63)	0,961 (0,731; 1,263) 0,7759
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	262	118 (45,0%)	144 (55,0%)	9,03 (5,91; 12,22)	235	80 (34,0%)	155 (66,0%)	7,79 (5,72; N.A.)	0,980 (0,732; 1,313) 0,8938
<p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie</p> <p>(1) Anzahl der randomisierten Patienten.  (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.  (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.</p>									

### Ergänzende Analyse: Zeit bis zur 1. Verschlechterung für EQ-5D-VAS

Tabelle 17: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung (NSQ-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
EQ-5D (MID)	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	HR (95 %-KI) p-Wert <sup>(3)</sup>
EQ-5D-VAS (7)	181	109 (60,2%)	72 (39,8%)	3,35 (2,17; 4,90)	160	80 (50,0%)	80 (50,0%)	5,16 (3,02; 8,31)	1,121 (0,836; 1,505) 0,4450
Ergänzende Analyse									
EQ-5D-VAS (15)	181	88 (48,6%)	93 (51,4%)	10,45 (4,93; 14,09)	160	63 (39,4%)	97 (60,6%)	10,45 (5,29; N.A.)	1,062 (0,763; 1,479) 0,7206
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; VAS = visueller Analogskalenwert									
(1) Anzahl der randomisierten Patienten.									
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.									
(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.									

Tabelle 18: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung (SQ-Teilpopulation)

EQ-5D (MID)	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	
EQ-5D-VAS (7)	81	50 (61,7%)	31 (38,3%)	2,79 (1,48; 4,70)	75	41 (54,7%)	34 (45,3%)	5,29 (2,14; 9,26)	1,003 (0,651; 1,547) 0,9877
Ergänzende Analyse									
EQ-5D-VAS (15)	81	32 (39,5%)	49 (60,5%)	13,27 (6,70; N.A.)	75	29 (38,7%)	46 (61,3%)	9,46 (6,05; 17,18)	0,797 (0,471; 1,350) 0,3994
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; VAS = visueller Analogskalenwert									
<p>(1) Anzahl der randomisierten Patienten.</p> <p>(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.</p>									

Tabelle 19: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur 1. Verschlechterung (gesamte Teilpopulation)

EQ-5D (MID)	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	N <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	
EQ-5D-VAS (7)	262	159 (60,7%)	103 (39,3%)	3,09 (2,14; 4,60)	235	121 (51,5%)	114 (48,5%)	5,16 (3,22; 6,90)	1,083 (0,849; 1,380) 0,5225
Ergänzende Analyse									
EQ-5D-VAS (15)	262	120 (45,8%)	142 (54,2%)	12,02 (6,70; 14,13)	235	92 (39,1%)	143 (60,9%)	9,46 (6,28; 14,92)	0,979 (0,740; 1,295) 0,8804
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; VAS = visueller Analogskalenwert									
(1) Anzahl der randomisierten Patienten.									
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.									
(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.									

### Ergänzende Analyse mit MMRM für Endpunkte gemäß LCSS

Tabelle 20: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA (MMRM) (NSQ-Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert <sup>(1)</sup>	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
Appetitlosigkeit <sup>(2)</sup>	168	22,44 (25,59)	-0,09 (1,32)	140	26,20 (25,25)	1,54 (1,56)	-1,63 (-5,55; 2,29) 0,4145	-0,09 (-0,32; 0,13)
Fatigue <sup>(2)</sup>	168	27,67 (27,19)	0,39 (1,44)	140	32,61 (24,69)	3,25 (1,72)	-2,86 (-7,20; 1,47) 0,1946	-0,15 (-0,37; 0,08)
Husten <sup>(2)</sup>	166	21,26 (24,17)	-5,00 (1,23)	140	26,34 (24,88)	-7,40 (1,47)	2,40 (-1,30; 6,09) 0,2024	0,15 (-0,08; 0,37)
Dyspnoe <sup>(2)</sup>	168	20,83 (24,63)	-2,54 (1,27)	140	24,61 (25,22)	-2,86 (1,47)	0,31 (-3,43; 4,05) 0,8695	0,02 (-0,21; 0,24)
Blutiger Auswurf <sup>(2)</sup>	167	3,19 (9,94)	-1,16 (0,43)	140	4,47 (13,48)	-0,87 (0,52)	-0,29 (-1,60; 1,02) 0,6625	-0,05 (-0,27; 0,17)
Schmerz <sup>(2)</sup>	168	18,10 (24,02)	-4,13 (1,17)	140	24,34 (26,60)	-2,91 (1,37)	-1,22 (-4,68; 2,25) 0,4905	-0,08 (-0,30; 0,15)
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome <sup>(2)</sup>	165	18,90 (15,52)	-2,07 (0,79)	140	23,09 (14,69)	-1,96 (0,91)	-0,11 (-2,42; 2,19) 0,9238	-0,01 (-0,24; 0,21)

KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung\*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden zusammengesetzte Symmetrien bzw. danach autoregressive Strukturen als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(2) Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT.

Tabelle 21: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA (MMRM) (NSQ-Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert <sup>(1)</sup>	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
Symptombelastung <sup>(2)</sup>	168	78,04 (25,14)	2,47 (1,23)	140	73,86 (24,90)	0,37 (1,45)	2,10 (-1,55; 5,75) 0,2580	0,13 (-0,10; 0,35)
Aktivitätsbeeinträchtigung <sup>(2)</sup>	168	72,99 (25,90)	-0,69 (1,48)	140	65,48 (29,85)	-1,79 (1,71)	1,09 (-3,24; 5,43) 0,6207	0,06 (-0,17; 0,28)
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>(2)</sup>	168	70,22 (24,81)	2,72 (1,25)	139	64,40 (24,93)	1,19 (1,46)	1,53 (-2,16; 5,22) 0,4149	0,09 (-0,13; 0,32)
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems <sup>(2)</sup>	168	221,25 (66,57)	4,20 (3,38)	139	204,24 (67,08)	0,64 (3,90)	3,57 (-6,32; 13,46) 0,4786	0,08 (-0,14; 0,31)

KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung\*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden zusammengesetzte Symmetrien bzw. danach autoregressive Strukturen als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT.

Tabelle 22: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA (MMRM) (SQ-Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert <sup>(1)</sup>	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
Appetitlosigkeit <sup>(2)</sup>	74	27,74 (26,86)	0,85 (2,64)	62	26,34 (21,39)	-3,72 (2,77)	4,58 (-1,75; 10,90) 0,1546	0,24 (-0,10; 0,58)
Fatigue <sup>(2)</sup>	74	30,54 (23,48)	7,92 (2,42)	62	31,66 (25,65)	5,02 (2,54)	2,90 (-2,93; 8,73) 0,3273	0,17 (-0,17; 0,50)
Husten <sup>(2)</sup>	74	28,55 (27,07)	-8,03 (2,51)	62	27,65 (25,65)	-8,11 (2,64)	0,09 (-5,96; 6,13) 0,9770	0,00 (-0,33; 0,34)
Dyspnoe <sup>(2)</sup>	74	29,47 (26,61)	-1,15 (2,37)	62	27,18 (25,98)	-0,16 (2,48)	-0,99 (-6,69; 4,71) 0,7309	-0,06 (-0,40; 0,28)
Blutiger Auswurf <sup>(2)</sup>	74	6,70 (15,25)	-3,63 (0,84)	62	5,40 (12,73)	-2,58 (0,89)	-1,05 (-3,11; 1,01) 0,3123	-0,17 (-0,51; 0,17)
Schmerz <sup>(2)</sup>	74	22,72 (27,11)	-5,41 (2,26)	62	26,95 (26,38)	-6,02 (2,37)	0,61 (-4,92; 6,14) 0,8267	0,04 (-0,30; 0,37)
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome <sup>(2)</sup>	74	24,29 (16,41)	-1,65 (1,39)	62	24,20 (15,99)	-2,56 (1,45)	0,92 (-2,40; 4,23) 0,5855	0,09 (-0,24; 0,43)

KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung\*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden zusammengesetzte Symmetrien bzw. danach autoregressive Strukturen als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(2) Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT.

Tabelle 23: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA (MMRM) (SQ-Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert <sup>(1)</sup>	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
Symptombelastung <sup>(2)</sup>	74	69,91 (26,34)	-0,75 (2,56)	62	70,13 (23,77)	-0,01 (2,67)	-0,73 (-6,85; 5,39) 0,8133	-0,04 (-0,38; 0,30)
Aktivitätsbeeinträchtigung <sup>(2)</sup>	74	66,80 (25,07)	-5,91 (2,60)	62	65,50 (28,41)	-3,82 (2,72)	-2,09 (-8,29; 4,11) 0,5053	-0,11 (-0,45; 0,22)
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>(2)</sup>	74	64,77 (23,46)	1,43 (2,28)	62	65,63 (24,14)	2,00 (2,38)	-0,57 (-6,03; 4,89) 0,8369	-0,03 (-0,37; 0,30)
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems <sup>(2)</sup>	74	201,47 (64,55)	-4,60 (5,95)	62	201,26 (64,90)	-2,17 (6,23)	-2,43 (-16,65; 11,80) 0,7360	-0,06 (-0,39; 0,28)

KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung\*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden zusammengesetzte Symmetrien bzw. danach autoregressive Strukturen als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT.

### Ergänzende Analyse mit MMRM für Endpunkt EQ-5D-VAS

Tabelle 24: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA (MMRM) (NSQ-Teilpopulation)

EQ-5D	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert <sup>(1)</sup>	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
EQ-5D-VAS <sup>(2)</sup>	165	75,1 (16,2)	3,4 (1,0)	141	69,8 (21,4)	2,5 (1,1)	0,9 (-2,1; 3,8) 0,5621	0,07 (-0,16; 0,29)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung\*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden zusammengesetzte Symmetrien bzw. danach autoregressive Strukturen als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT.

Tabelle 25: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA (MMRM) (SQ-Teilpopulation)

EQ-5D	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert <sup>(1)</sup>	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
EQ-5D-VAS <sup>(2)</sup>	74	72,4 (16,3)	-0,1 (1,9)	67	69,9 (17,1)	1,1 (1,9)	-1,1 (-5,6; 3,3) 0,6172	-0,08 (-0,41; 0,25)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung\*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden zusammengesetzte Symmetrien bzw. danach autoregressive Strukturen als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT.

## Endpunkte Verträglichkeit

### Endpunkt Therapieabbruch wegen UE

Tabelle 26: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (NSQ-Teilpopulation)

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>
Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) <sup>(3)</sup>	180	64 (35,6)	N.A. (13,37; N.A)	153	25 (16,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,12 (1,33; 3,37), 0,0012
<p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; pCT = platinbasierte Chemotherapie; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Cox-Modell.            (2) Log-rank Test.            (3) Therapieabbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente in beiden Behandlungsarmen.</p>							

Tabelle 27: Ergänzende Analyse: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (SQ Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>
Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) <sup>(3)</sup>	80	18 (22.5)	N.A. (N.A; N.A)	74	7 (9,5)	N.A. (N.A; N.A)	1,66 (0,66; 4,14) 0,2727
<p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; pCT = platinbasierte Chemotherapie; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Cox-Modell.                      (2) Log-rank Test.                      (3) Therapieabbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente in beiden Behandlungsarmen</p>							

### Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Tabelle 28: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (NSQ-Teilpopulation)

AESI	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	
<b>spezifische immunvermittelte UE (imUE)</b>							
Jegliches UE	180	68 (37,8)	N.A. (9,10; N.A.)	153	4 (2,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	16,73 (6,10; 45,85) <0,0001
UE Grad ≥ 3	180	31 (17,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	153	1 (0,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	25,26 (3,45; >99,99) <0,0001
schwerwiegende UE	180	31 (17,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	153	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E, <0,0001
<b>spezifische UE (select UE)</b>							
Jegliches UE	180	137 (76,1)	1,94 (1,38; 2,53)	153	79 (51,6)	7,56 (4,21; 10,35)	1,82 (1,38; 2,40) <0,0001
UE Grad ≥ 3	180	51 (28,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	153	14 (9,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,14 (1,74; 5,67) <0,0001
schwerwiegende UE	180	41 (22,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	153	9 (5,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,77 (1,83; 7,76) 0,0001
<p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierter Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>Auf die Darstellung der weiteren UE von besonderem Interesse (OESI) wird verzichtet, da die Anzahl der Patienten mit Ereignis bereits in der gesamten Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 % kleiner als 10 ist.</p> <p>AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; pCT = platinbasierte Chemotherapie; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Cox-Modell. (2) Log-rank Test.</p>							

Table 29: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (SQ-Teilpopulation)

AESI	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende							HR (95 %-KI), <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>spezifische immunvermittelte UE (imUE)</b>							
Jegliches UE	80	39 (48,8)	8,71 ( 3,71; 12,62)	74	0	N.A. ( N.A.; N.A.)	N.M.E, <0,0001
UE Grad ≥ 3	80	13 (16,3)	N.A. ( N.A.; N.A.)	74	0	N.A. ( N.A.; N.A.)	N.M.E, 0,0019
schwerwiegende UE	80	11 (13,8)	N.A. ( N.A.; N.A.)	74	0	N.A. ( N.A.; N.A.)	N.M.E, 0,0021
<b>spezifische UE (select UE)</b>							
Jegliches UE	80	65 (81,3)	0,99 ( 0,49; 2,07)	74	29 (39,2)	N.A. (2,07; N.A.)	2,43 (1,55; 3,79) <0,0001
UE Grad ≥ 3	80	24 (30,0)	N.A. (12,39; N.A.)	74	7 (9,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,71 (1,15; 6,42) 0,0176
schwerwiegende UE	80	16 (20,0)	N.A. ( N.A.; N.A.)	74	5 (6,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,57 (0,93; 7,14) 0,0601
<p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>Auf die Darstellung der weiteren UE von besonderem Interesse (OESI) wird verzichtet, da die Anzahl der Patienten mit Ereignis bereits in der gesamten Teilpopulation PD-L1 &lt; 50 % kleiner als 10 ist.</p> <p>AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; pCT = platinbasierte Chemotherapie; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Cox-Modell. (2) Log-rank Test.</p>							

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1074, Stand: 11.03.2021. 2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4276/2020-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab-D-628.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4276/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-628.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1073, Stand: 11.03.2021. 2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4295/2020-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ipilimumab-D-629.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4295/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ipilimumab-D-629.pdf).
3. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(8):Cd009256.
4. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. Efficacy and Safety of First-Line Carboplatin- versus Cisplatin-based Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Lung Cancer. 2019;135:196-204.
5. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binnering A, Spring L, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. Lung Cancer. 2017;112:216-24.
6. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer. 2016;92:35-40.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie, Aktualisierung vom 18. Oktober 2018. 2018. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5341/2018-10-18\\_AM-RL-VI\\_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5341/2018-10-18_AM-RL-VI_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung_TrG.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-134, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 29.07.2020; Niederschrift vom 31.08.2020. 2020.
9. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee). 2020. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>.

10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: Oktober 2019. 2019. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf).
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC; Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 858, Stand: 20.12.2019. 2019. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3325/2019-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atezolizumab\\_D-473.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3325/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-473.pdf).
13. Bristol-Myers Squibb. Weitere ergänzende Auswertungen der RCT CA209-9LA für Patienten mit PD-L1 < 50 %; data on file. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (Ablauf Befristung) IQWiG-Berichte – Nr. 665, Stand: 13.09.2018. 2018. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2472/2018-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab\\_D-370.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2472/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab_D-370.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf) vom 20. Dezember 2018. 2018. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5504/2018-12-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-370\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5504/2018-12-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-370_TrG.pdf).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Ceritinib (Ablauf der Befristung) vom 16. März 2017. 2017. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_D-259\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf).

17. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *European journal of cancer*. 1993;29A Suppl 1:S51-8.
18. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. *Cancer*. 1994;73(8):2087-98.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vom 19. September 2019. 2019. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-448\\_nAWG\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf).
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) vom 19. September 2019. 2019. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-447\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2017. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020. 2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4240/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_nAWG\\_D-473.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4240/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-473.pdf).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination

- mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020. 2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4237/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-486.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4237/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019. 2019. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-369\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf).
  25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020. 2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_D-515\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf).
  26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten) vom 15. Oktober 2020. 2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15\\_AM-RL\\_XII\\_Brigatinib\\_D-542\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_TrG.pdf).
  27. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020. AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf).
  28. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. European journal of cancer. 2011;47(1):8-32.

## 5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	<< 23.März.2021 >>
Stellungnahme zu	Nivolumab (NSCLC) – (Dossierbewertung A20-118) und Ipilimumab (NSCLC) – (Dossierbewertung A20-116)
Stellungnahme von	<< <i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i> >>

**Stellungnahme  
der Sektion Pneumologische Onkologie der  
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin  
zur  
Nutzenbewertung der IQWiG  
gemäß §35a SGB V**

**Nivolumab (NSCLC) – (Dossierbewertung A20-118)  
und  
Ipilimumab (NSCLC) – (Dossierbewertung A20-116)**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Checkmate-9LA Studie verglich die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab plus zwei gleichzeitige Chemotherapiezyklen versus alleinige vier Zyklen Chemotherapie bei 719 therapienaiven Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC. Bei der Interimsanalyse nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12,7 Monaten verlängerte die Prüftherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie sowohl das mediane Gesamtüberleben (15,6 vs. 10,9 Monate; HR=0,66; 95% KI:0,55–0,80) als auch das PFS (6,7 vs. 5,0 Monate; HR=0,68; 95% KI:0,57–0,82) und die Gesamtansprechrates (ORR) (38 vs. 25 %; OR=1,9; 95% KI:1,4-2,6). Der klinische Vorteil zeigte sich unabhängig von der PD-L1-Expressionsrate oder der Tumorphistologie (Plattenepithelkarzinom oder nicht-Plattenepithelkarzinom).</p> <p>Aufgrund der Beobachtung, dass im Interventionsarm weniger Patientinnen und Patienten (35,9 %) eine Folgetherapie als im Vergleichsarm (46,0 %) erhielten, würde eher eine mögliche, leichte Verzerrung zu Ungunsten des Interventionsarmes erwartet werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Im nun zu prüfenden Anwendungsgebiet (Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert) kommt das IQWiG sowohl bei Patienten mit einer PD-L1 Expression <math>\geq 50\%</math> als auch bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zu keiner Bewertung, da die Vergleichstherapie fehle.</p>	

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der aktuelle Therapiestandard stellt sich aktuell in der Tat dar wie vom IQWiG ausgeführt. Allerdings muss wie immer die lange Studienplanung berücksichtigt werden, sodass ein Vergleich mit den aktuellen Standardtherapien kaum gefordert werden kann. Die gewählte Therapie Carboplatin mit Paclitaxel stellt einen früheren Standard durchaus dar, da aufgrund von Comorbiditäten zumeist eine Therapie mit Cisplatin bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, die zumeist einen starken und langen Nikotinabus betrieben haben, nicht zugemutet werden kann. Dies wurde auch in früheren klinischen Studien so gesehen (Hess et al). Cisplatin-haltige Regime hatten in dieser Metaanalyse keine signifikant bessere Effektivität wie Carboplatin-haltige Regime.</p>	
<p>Das Nebenwirkungsprofil durch einen derartigen Therapieansatz ist durch die Überlagerung von Chemotherapie- und Immuntherapie-assoziiertes Toxizität komplex und klinisch bedeutsam. In der 9LA Studie litten insgesamt 47 Prozent der Patienten im Immuntherapiekombinationsarm gegenüber 38 Prozent im Chemotherapie-Arm unter schwerwiegenden therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TEAEs, Grad <math>\geq 3</math>), die primär Übelkeit, Anämie, Asthenie und Diarrhoe umfassen.</p> <p>In den auf dem letztjährigen ESMO Jahreskongreß präsentierten Daten zu patient reported outcomes (PROs) zeigte sich insgesamt kein Unterschied im Verlauf der Erkrankungs-bezogenen Symptomlast, die mittels zwei verschiedener Indices ermittelt wurde (Lung cancer symptom scale average symptom burden index, LCSS ASBI, und 3-item global index, LCSS 3-IGI). Die Zeit zur definitiven Verschlechterung</p>	

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
reflektiert den klinischen Nutzen des Prüfarms und war dem Vergleichsarm überlegen.	
Zusammenfassend führt die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab plus zwei gleichzeitige Chemotherapiezyklen versus alleinige Chemotherapie zu einem klinisch relevanten Überlebensvorteil ohne Beeinträchtigung der Symptomlast und gemessenen Lebensqualität. Das unterschiedliche Toxizitätsprofil muss jedoch beachtet werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

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

Lisa M Hess, Amy M DeLozier, Fanni Natanegara, Xiaofei Wang, Victoria Soldatenkova, Alan Brnabic, Stephen L Able, Jacqueline Brown

First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis

J Thorac Dis 2018 Dec;10(12):6677-6694. doi: 10.21037/jtd.2018.11.87.

Diese Studie wird auch vom IQWiG im Dossier (Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) benannt.

M. Reck, T. Ciuleanu, M. Cobo, M. Schenker, B. Zurawski, J. Menezes, E. Richardet, J. Bennouna, Y. Cheng, L. Paz-Ares, S. Lu, T. John, B. Padilla, X. Sun, A. Moisei, J. Yan, Y. Yuan, S.I. Blum, D.P. Carbone

LBA59 - First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA

Annals of Oncology (2020) 31 (suppl\_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc32

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

*- alles kopieren -*

### 5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	29.03.2021
Stellungnahme zu	Ipilimumab
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Der pU stellt aufgrund der niedrigen Langzeitüberlebensraten, den limitierten Therapieoptionen und zur adäquaten Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren einen therapeutischen Bedarf an wirksamen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet fest [1].</p> <p>MSD stimmt zu, dass über die bewiesene Wirksamkeit der Pembrolizumab Monotherapie für Patienten mit Tumoren mit PD-L1 Tumorexpression (TPS <math>\geq</math> 50%) in der pivotalen Studie KN024 [2] (welche in KN042 [3] bestätigt wurde) hinaus effektivere Behandlungsmethoden weiterhin benötigt werden [4].</p>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1073 Ipilimumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 11.03.2021, A20-116 - Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4295/2020-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ipilimumab-D-629.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4295/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ipilimumab-D-629.pdf) [letzter Zugriff: 30.03.2021]
2. Reck, Martin et al. "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." *The New England journal of medicine* vol. 375,19 (2016): 1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
3. Mok, Tony S K et al. "Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial." *Lancet (London, England)* vol. 393,10183 (2019): 1819-1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
4. Boyer, Michael et al. "Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO2003579. 29 Jan. 2021, doi:10.1200/JCO.20.03579

#### 5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	06.04.2021
Stellungnahme zu	Ipilimumab/Yervoy®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Mirjam Sibbe, Maximilian Gruber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2021 wurde die Nutzenbewertung zu Ipilimumab (in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie) für die Indikation der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) ohne sensitivierende Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder Translokation der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) veröffentlicht (1, 2).</p> <p>Die Roche Pharma AG vermarktet u.a. die Wirkstoffe Atezolizumab/Tecentriq® (3), Alectinib/Alecensa® (4), Bevacizumab/Avastin® (5) sowie Entrectinib/Rozlytrek® (6) zur Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen NSCLC in Deutschland und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Ipilimumab (NSCLC).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><u>Patientenrelevanz des Endpunkts progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Im Dossier des pUs wurden im Modul 4 zusätzlich zur Auswertung des primären Endpunkts Gesamtüberleben der Studie CA209-9LA die Ergebnisse des sekundären Endpunkts progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) als relevante Zusatzanalyse dargestellt (7).</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berücksichtigt PFS (operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum der dokumentierten Progression oder Tod) dabei in seiner Auswahl patientenrelevanter Endpunkte nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung (2).</p> <p>Jede Linderung von Symptomen, klinisch diagnostizierbare Therapieansprache sowie ein verzögerter Progress entspricht einem Therapieerfolg, der aus Sicht von Roche im Interesse des Patienten liegt und entsprechend relevant ist.</p> <p>Bedingt durch den Krankheitsprogress kann es zum Neuauftreten bzw. zur Verschlechterung Lungenkrebs-spezifischer Symptome (wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit oder Schmerzen) kommen. Weiterhin</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geht ein Fortschreiten der Erkrankung oft mit Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Angstzuständen und Depressionen einher. Der Krankheitsprogress in diesem Erkrankungsstadium und die sich anschließenden weiteren Therapielinien sind von einer deutlichen Einschränkung der Therapieoptionen und eine gegenüber den Vortherapien geringere Ansprechrate der Therapie begleitet. Im Falle eines erneuten Wechsels auf ein chemotherapeutisches Behandlungsregime ergeben sich für den Patienten, bedingt durch die intravenöse Applikationsform und das Nebenwirkungsprofil der Substanzen, weitere Einschränkungen der Lebensqualität.</p> <p>Die Anerkennung der Relevanz von PFS als patientenrelevanter Endpunkt spiegelt sich darin wieder, dass verschiedene Arzneimittelzulassungen auf dem primären Endpunkt PFS basieren und auch die EMA PFS als patientenrelevant sieht (8).</p> <p>Laut IQWiG dienen die Anforderungen, welche die EMA an die Zulassung eines Arzneimittels stellt, lediglich dem Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, was bedingt, dass PFS zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen werden kann. Entgegen dieser Meinung vertritt Roche die Position, dass die voneinander abweichenden Anforderungen der Zulassungsbehörde und des</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG sich nicht automatisch ausschließen und keinen Einfluss auf die von der EMA beschriebene Patientenrelevanz von PFS haben.</p> <p>Diese Sicht wird durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) unterstrichen, die PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt betrachtet, der bei der Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (9). Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen NSCLC-Patienten zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (10). Damit wird die Patientenrelevanz von PFS auch aus Patientenperspektive bestätigt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Roche vertritt die Position, dass PFS einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als Morbiditätsparameter zu werten ist und in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Auswertung der EQ-5D Visuellen Analog Skala (VAS)</u></p> <p>Hinsichtlich der Auswertung der EQ-5D VAS weist das IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung darauf hin, dass gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts ein Responsekriterium</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen müsse, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilde (2, 11).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Roche vertritt die Position, dass in Bezug auf die Responderanalysen zum subjektiven Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS die seit langem etablierte Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands herangezogen wird (12).</p> <p>Die Veränderung um 10 Punkte auf der Skala (operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung) entspricht einer für den Patienten relevanten, spürbaren Verschlechterung des Gesundheitszustands (13). Weiterhin entspricht dies auch dem etablierten und vom G-BA anerkannten Schwellenwert.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinfo Yervoy: Stand: Januar 2021 [aufgerufen am: 01.04.2021].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4295/2020-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ipilimumab-D-629.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4295/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ipilimumab-D-629.pdf) [aufgerufen am: 01.04.2021].
3. Roche Pharma AG. Fachinfo Tecentriq: Stand: Januar 2021 [aufgerufen am: 01.04.2021].
4. Roche Pharma AG. Fachinfo Alecensa: Stand: April 2020 [aufgerufen am: 01.04.2021].
5. Roche Pharma AG. Fachinfo Avastin: Stand: Januar 2021 [aufgerufen am: 01.04.2021].
6. Roche Pharma AG. Fachinfo Rozlytrek: Stand: Oktober 2020 [aufgerufen am: 01.04.2021].
7. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4\_Ipilimumab 2020-12-02. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4294/2020-12-02\\_Modul4F\\_Ipilimumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4294/2020-12-02_Modul4F_Ipilimumab.pdf) [aufgerufen am: 01.04.2021].
8. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) [aufgerufen am: 06.04.2021].
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy\\_of\\_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf) [aufgerufen am: 06.04.2021].
10. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*; 16(6):657–70, 2015. doi: 10.1007/s10198-014-0622-4.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.0: 05.11.2020. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500) [aufgerufen am: 01.04.2021].
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
13. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*; 25(5):365–84, 2007. doi: 10.2165/00019053-200725050-00002.

## 5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	06.04.2021
Stellungnahme zu	Ipilimumab/Yervoy (NSCLC; 2020-12-15-D-629)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorbemerkung:</u></p> <p>Die AstraZeneca GmbH ist von dem vorliegenden Nutzenbewertung insofern betroffen, als auch Produkte aus dem eigenen Hause für die Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zugelassen sind bzw. entwickelt werden.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab adressiert einen Aspekt der Auswertung von Patient-Reported Outcomes (PRO).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG führt in seinem Bericht aus, warum es die vom pU vorgelegten EQ-5D-VAS-Daten für nicht verwertbar ansieht. Eines der hierfür bemühten Argumente des Instituts ist der Verweis auf dessen aktualisiertes Methodenpapier (Version 6.0), wonach ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilde, mindestens 15 % der Skalenspannweite (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) entsprechen müsse. Der pU hatte hingegen in seinem Dossier für die Hauptanalyse die etablierte MID von 7 mm (unterer Grenzwert) bzw. für die Sensitivitätsanalyse eine MID von 10 mm (oberer Grenzwert) – und somit einen Schwellenwert von weniger als 15 mm - als Responsekriterium zugrundegelegt.</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass der G-BA zuletzt auch in Kenntnis der methodischen Bedenken des IQWiG, was die MID-Validierung für die EQ-5D-VAS betrifft, vorliegende Auswertungen auf Basis der etablierten MID-Schwellenwerte herangezogen hat (vgl. bspw. Nutzenbewertungen zu Enzalutamid vom 5. Nov 2020 [2020-05-15-D-541], zu Abemaciclib vom 3. Sep 2020 [2020-03-15-D-531] oder auch zu Ribociclib vom 20 Aug 2020 [2020-03-01-D-517/518]). In</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den jeweiligen Tragenden Gründen rechtfertigte der G-BA dies zum einen damit, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweise, und zum anderen damit, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden sei.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Angesichts der bisherigen Argumentation des G-BA zum informativen Wert solcher Responderanalysen und unter Berücksichtigung seiner bisherigen Beschlusspraxis, sowie auch in Anbetracht der Tatsache, dass die neue Version des IQWiG-Metodenpapiers erst seit 5. November 2020 gültig ist, sollte das Vorliegen von Responderanalysen, die auf den etablierten und in früheren Nutzenbewertungen bereits akzeptierten MIDs basieren, keinen Grund für eine etwaige Nicht-Berücksichtigung dieser Ergebnisse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen.</p>	

**Literaturverzeichnis**  
(entfällt)

## 5.6 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.4.2021
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Yervoy)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Ipilimumab (Yervoy) von Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG veröffentlicht.</p> <p>Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten mit einem NSCLC mit Tumor Proportion Score von <math>\geq 50\%</math> (PD-L1-Expression) wird Pembrolizumab als Vergleichstherapie festgelegt. Für (B) <math>&lt;50\%</math> PD-L1-Expression legt der G-BA mehrere alternative Kombinationstherapien fest:</p> <p>„Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))</p> <p>oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)“, Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für (A) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Bei (B) sieht das IQWiG für die Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die Patienten mit plattenepithelialer Histologie sei hingegen ein Zusatznutzen nicht belegt. Der Hersteller beansprucht hingegen insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientengruppe (B).</p>	
<p><b>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b>  Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:**

## 5.7 Stellungnahme der DGHO, DGP, AIO

Datum	6. April 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGP, AIO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab / Ipilimumab ist ein weiteres Verfahren zur Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Nivolumab ist „in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen“ zugelassen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PD-L1 TPS <math>\geq</math>50%</td> <td>Pembrolizumab Monotherapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 TPS &lt;50%</td> <td>Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + nabPaclitaxel <u>oder</u></td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht-platteneithelia l</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	PD-L1 TPS $\geq$ 50%	Pembrolizumab Monotherapie	nicht belegt	-		nicht belegt	-	PD-L1 TPS <50%	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + nabPaclitaxel <u>oder</u>	erheblich	Hinweis	nicht-platteneithelia l	nicht quantifizierbar	Hinweis	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																														
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																												
PD-L1 TPS $\geq$ 50%	Pembrolizumab Monotherapie	nicht belegt	-		nicht belegt	-																												
PD-L1 TPS <50%	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + nabPaclitaxel <u>oder</u>	erheblich	Hinweis	nicht-platteneithelia l	nicht quantifizierbar	Hinweis																												

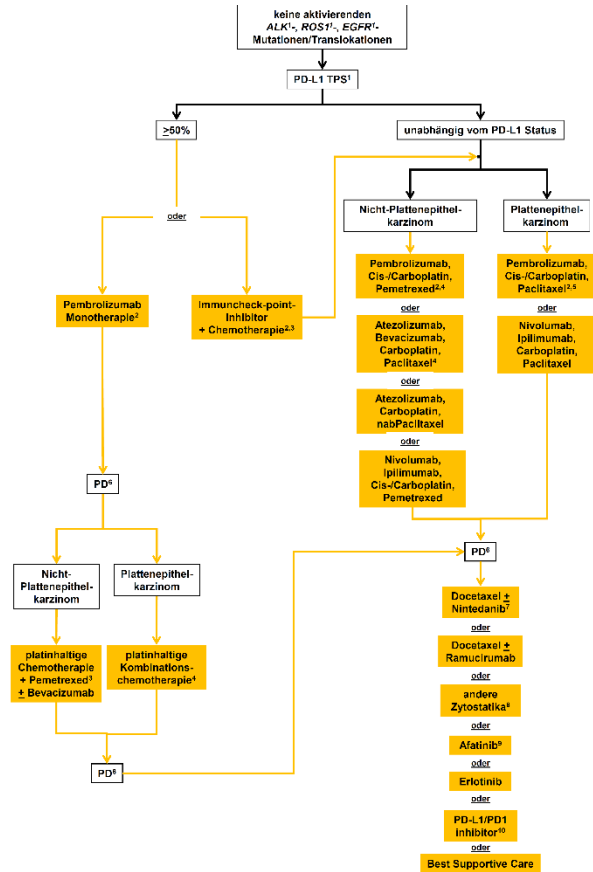
Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nicht- platteneitheliale Histologie) <u>oder</u> Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel / nab-Paclitaxel (platteneitheliale Histologie)			platten- epithelial	nicht belegt	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Subgruppenbildung und die Festlegung der ZVT entsprechen nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens. Wir haben uns dazu seit März 2020 im Rahmen der frühen Einbindung von Fachgesellschaften in die Beratungen des G-BA mehrfach geäußert.</li> </ul> <p>A. Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist die systemische Therapie. Bei Patienten ohne <i>EGFR</i>- oder <i>ALK</i> Mutationen ist eine der folgenden Optionen indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kombination eines PD-1- oder PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitors mit platinhaltiger Chemotherapie</li> <li>Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei PD-L1 Expression mit einem TPS <math>\geq 50\%</math> oder eine Chemotherapie –Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination.</li> <li>platinhaltige Chemotherapie bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie.</li> </ul> <p>Die Empfehlung zur gezielten Therapie bei Nachweis prädiktiver genetischer Aberrationen bezieht sich nicht nur auf <i>EGFR</i> und <i>ALK</i>. Auch bei Patienten mit aktivierenden Aberrationen von <i>BRAF V600</i>, <i>ROS1</i>, und <i>NTRK</i> kann eine gezielte Erstlinientherapie eingesetzt werden, jeweils in Abwägung gegenüber den anderen zugelassenen Therapieoptionen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Checkmate-9LA Studie verglich die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab plus zwei gleichzeitige Chemotherapiezyklen versus alleinige vier Zyklen Chemotherapie bei 719 therapienaiven Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC. Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie verlängerte sowohl das mediane Gesamtüberleben (HR 0,69) als auch das PFS (HR 0,70) und die Gesamtansprechrage (ORR) (38 vs. 25 %). Der klinische</li> </ul>						

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteil zeigte sich unabhängig von der PD-L1-Expressionsrate oder der Tumorhistologie (Plattenepithelkarzinom oder nicht-Plattenepithelkarzinom).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li> </ul> <p>Die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie (2 Zyklen) ist eine weitere Option in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC. Im indirekten Vergleich sind die bisher verfügbaren Daten zu den oben aufgeführten Standardtherapien vergleichbar. Mangels direkt vergleichender Studien sind vor allem Parameter wie Nebenwirkungen und Therapiedauer sowie ggf. das langfristige Überleben oder die langfristige krankheitsfreie Zeit bei einer Entscheidung relevant.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich werden derzeit ungefähr 36.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 21.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Damit ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes mit einem Anteil von rund 14% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 9%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. Mit etwa 16% aller Krebstodesfälle ist es bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bei Patient*innen mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel nicht kurativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in <a href="#">Abbildung 1</a> dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

**Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patienten ohne aktivierende ALK<sup>1</sup>-, ROS1<sup>1</sup>-, EGFR<sup>1</sup>- Mutationen/Translokationen [2]**



Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>Legende: ; <sup>1</sup>PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); <sup>2</sup> wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; <sup>3</sup> Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; <sup>4</sup> Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed, TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für Pemetrexed; <sup>5</sup> Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; <sup>6</sup> CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; <sup>7</sup> Nintedanib nur bei Adenokarzinom; <sup>8</sup> Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; <sup>9</sup> Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; <sup>10</sup> PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS <math>\geq 1\%</math>); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patient*innen, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;</p> <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumorthherapie mit Zytostatika zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika verbessert diese Ergebnisse, siehe Tabelle 2.</p> <p><b>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC - Schwerpunkt Nicht-Plattenepithelkarzinom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Reck, 2016, 2019 [4, 5]</td> <td>NSCLC TPS <math>\geq 50\%</math></td> <td>platinhaltige Chemotherapie</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>305</td> <td>27,8 vs 44,8<sup>6</sup></td> <td>6,0 vs 10,3 0,50<sup>7</sup> p &lt; 0,001</td> <td>14,2 vs 30,0 0,63 p &lt; 0,005</td> </tr> <tr> <td>Langer, 2016 [6]</td> <td>NSCLC nicht-plattenepithelial</td> <td>Carboplatin + Pemetrexed</td> <td>Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab</td> <td>123</td> <td>29 vs 55 p = 0,0016</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	Reck, 2016, 2019 [4, 5]	NSCLC TPS $\geq 50\%$	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8 <sup>6</sup>	6,0 vs 10,3 0,50 <sup>7</sup> p < 0,001	14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005	Langer, 2016 [6]	NSCLC nicht-plattenepithelial	Carboplatin + Pemetrexed	Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab	123	29 vs 55 p = 0,0016								
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )																								
Reck, 2016, 2019 [4, 5]	NSCLC TPS $\geq 50\%$	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8 <sup>6</sup>	6,0 vs 10,3 0,50 <sup>7</sup> p < 0,001	14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005																								
Langer, 2016 [6]	NSCLC nicht-plattenepithelial	Carboplatin + Pemetrexed	Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab	123	29 vs 55 p = 0,0016																										

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gandhi, 2018 [7], Gadgeel [8], Dossier	NSCLC, nicht- platteneithelial , alle	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	616	18,9 vs 47,6  p < 0,001	4,9 vs 8,8  0,48 p < 0,001	10,7 vs 22,0  0,56 p < 0,001	
	TPS ≥50%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	202		0,36 (0,26-0,51)	0,59 (0,39-0,88)	
	TPS 1-49%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	186		0,51 (0,36-0,73)	0,62 (0,42-0,92)	
	TPS <1%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	190		0,64 (0,47-0,89)	0,52 (0,36-0,74)	
Socinski, 2018 [9]	NSCLC, nicht- platteneithelial	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizumab	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizumab + Atezolizumab	800	52,8 vs 65,6 <sup>6</sup>	7,0 vs 8,5  0,66 <sup>7</sup> p < 0,0001	14,9 vs 19,8  0,76 p = 0,0060	
West, 2019 [10]	NSCLC, nicht- platteneithelial	Carboplatin/ nab- Paclitaxel	Carboplatin/ nab- Paclitaxel + Atezolizumab	723	41,0 vs 60,2 <sup>6</sup>	6,5 vs 7,2  0,75 <sup>7</sup> p = 0,0019	13,9 vs 18,6  0,79 p = 0,0298	

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Paz-Ares, 2020 [11]	NSCLC	Platin + Chemotherapie (4 Zyklen)	Platin + Chemotherapie (2 Zyklen) + Nivolumab / Ipilimumab	719	25 vs 38 <sup>6</sup>  p = 0,0003	5,0 vs 6,8  0,70 <sup>7</sup>  p = 0,0001	10,7 vs 14,1  0,69  p = 0,0006	
Dossier	NSCLC, PD-L1 <50%	Platin + Chemotherapie (4 Zyklen)	Platin + Chemotherapie (2 Zyklen) + Nivolumab / Ipilimumab	497	22,1 vs 35,1 <sup>6</sup>	4,8 vs 6,7  0,65 <sup>7</sup>  p < 0,0001	13,8 vs 16,2  0,61  p < 0,0001	

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant;

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-, Ipilimumab ein monoklonaler Anti-CTLA4-Antikörper. Nivolumab / Ipilimumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann auch für die Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom zugelassen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach dem früheren Standard. Die aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt. Sie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombination eines PD-1- oder PD-L1-Immuneckpoint-Inhibitors mit platinhaltiger Chemotherapie</li> <li>• Monotherapie mit einem Immuneckpoint-Inhibitor bei PD-L1 Expression mit einem TPS <math>\geq 50\%</math> oder eine Chemo-Immuneckpoint-Inhibitor-Kombination.</li> <li>• platinhaltige Chemotherapie bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie.</li> </ul> <p>Die Empfehlung zur gezielten Therapie bei Nachweis prädiktiver genetischer Aberrationen bezieht sich nicht nur auf <i>EGFR</i> und <i>ALK</i>. Auch bei Patienten mit aktivierenden Aberrationen von <i>BRAF V600</i>, <i>ROS1</i>, und <i>NTRK</i> kann eine gezielte Erstlinientherapie eingesetzt werden, jeweils in Abwägung gegenüber den anderen zugelassenen Therapieoptionen.</p>	<p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>In der Erstlinienbehandlung wird aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % (TPS) differenziert:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Proportion Score [TPS] von <math>\geq 50</math> % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung</u></p> <p>Aktuelle Leitlinien empfehlen für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von <math>\geq 50</math> % unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. Bei der entsprechenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab, basierend auf der Studie KEYNOTE-024, ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Beschluss vom 3. August 2017). Pembrolizumab führte hierbei zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Damit stellt die Pembrolizumab-Monotherapie einen aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Pembrolizumab ist nur für metastasierte Patienten mit TPS <math>\geq 50\%</math> zugelassen.</p> <p>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von <math>\geq 50\%</math> (TPS) auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie). Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Auf dieser Datenbasis wird Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> (TPS) wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Der Stellenwert dieser Pembrolizumab-Kombination beim plattenepithelialen NSCLC ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, sie wird derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> (TPS) wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.</p> <p>Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> (TPS) wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von <math>&lt; 50\%</math> (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinienbehandlung</u></p> <p>Für Patienten mit einer PD-L1 Expression <math>&lt; 50\%</math> (TPS) stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen,</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte.</p> <p>Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption für Patienten mit einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS) ein.</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Für Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS) wurde auf Basis einer Meta-Analyse der beiden</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>randomisierten, kontrollierten Studien Keynote-021G und Keynote-189 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pemetrexed plus platinhaltiger Chemotherapie festgestellt. Es zeigte sich ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben, dessen Ausmaß aufgrund vorliegender Subgruppenanalysen und deren relevanter Unsicherheiten nicht quantifizierbar war. Bei der Festlegung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass eine Meta-Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien die Datenbasis für diese Teilpopulation bildet. Des Weiteren wurde von klinischen Experten im Rahmen der Nutzenbewertungen zu Atezolizumab (Beschluss vom 2. April 2020) ausgeführt, dass Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie einen weiteren Behandlungsstandard in der Versorgung darstellt. Daher sieht der G-BA auch diese Therapieoption als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit nicht-</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

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

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßige Vergleichstherapie (nur bei plattenepithelialer Histologie) angesehen.</p> <p>Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS) ausgesprochen, da keine verwertbaren Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.</p> <p>Für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS) ausgesprochen. In der Gesamtschau zeigten sich für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität keine statistisch signifikanten</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unterschiede. Die Nachteile für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden als für die Patienten bedeutsam angesehen. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Da Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Kombinationschemotherapie angewendet wird, kommen Monochemotherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau hat der G-BA für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von &lt; 50 % (PD-L1-Expression) Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-9LA. 9LA ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arm A platinbasierte Chemotherapie (2 Zyklen) + Nivolumab / Ipilimumab</li> <li>- Arm B platinbasierte Chemotherapie (4 Zyklen)</li> </ul> <p>In die Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG <math>\leq</math>1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt sich im Dossier auf die Auswertung der Patienten mit einem PD-L1 TPS &lt;50% aus.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 9. März 2020.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

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 Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von 9LA. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie gegenüber Chemotherapie sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation der Patienten mit PD-L1 &lt;50% signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,69 bzw. 0,61 verlängert, die mediane Überlebenszeit um 3,4 bzw. 2,4 Monate. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig, die Überlebenszeitkurven separieren sich mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer.</p> <p>Nach Angaben im Dossier erhielten 28,9% der Patienten im Kontrollarm als Folgetherapie eine Immuntherapie versus 5,0% im Nivolumab / Ipilimumab-Arm. Dies kann einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben und dazu führen, dass der Einfluss der neuen Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.</p>	<p><u>Zu Patientengruppe b)</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie CA209-9LA definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine deutliche Verbesserung des Nutzens gegenüber platinbasierter Chemotherapie bewertet.</p> <p>Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „adäquat behandelte</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ für das Gesamtüberleben vor. In beiden Subgruppen wird ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie festgestellt, wobei bei Patienten mit adäquat behandelten Hirnmetastasen ein größerer Vorteil unter der Therapie von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie zu erkennen ist.</p> <p>Diese Effektmodifikation zeigt sich in keinem weiteren patientenrelevanten Endpunkt. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden dargestellt, führen jedoch zu keinen diesbezüglich spezifischen Aussagen in der Gesamtbewertung.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Remissionsrate</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde im Nivolumab / Ipilimumab - Arm gegenüber der Chemotherapie sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation der Patienten mit PD-L1 &lt;50% signifikant mit</p>	<p><u>Zu Patientengruppe b)</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie CA209-9LA einen sekundären</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Hazard Ratio von 0,70 bzw. 0,65, die mediane PFÜ 1,8 bzw. 1,9 Monate. Auch die Remissionsrate wurde durch Nivolumab / Ipilimumab signifikant gesteigert.</p>	<p>Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (BIRC) gemäß den RECIST v1.1-Kriterien erhoben. PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum der dokumentierten Progression oder Tod.</p> <p>Im Interventionsarm zeigte sich unter der Therapie von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm.</p> <p>Bei dem 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.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST v1.1-</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

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). 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.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Patient-Reported Outcome gehörte zu den exploratorischen Endpunkten der Zulassungsstudie. Es wurde mittels des Lung Cancer Symptom Scale Average Symptom Burden Index (LCSS ASBI) und des 3-Item Global Index (LCSS IGI). Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der EQ-5D-3L Visual Analog Skala und des Utility Index (EQ-5D-3L VAS/UI) erhoben. Dabei zeigte sich insgesamt in der Gesamtpopulation kein Unterschied im Verlauf der Erkrankungs-bezogenen Symptomlast. Die Zeit zur definitiven Verschlechterung reflektiert den klinischen Nutzen des Prüfarmes und war dem Vergleichsarm überlegen [12].</p>	<p><u>Zu Patientengruppe b)</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik (LCSS-ASBI) und Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Die Symptomatik wird in der Studie CA209-9LA mittels des Average Symptom Burden Index des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS-ASBI) erhoben.</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D-VAS) erhoben. Der LCSS-ASBI und der EQ-5D wird alle 3 Wochen nach der Ausgangserhebung in den ersten 6 Monaten, danach alle 6 Wochen während der Therapie</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungstermine (Follow-up) erhoben. Zudem wird der EQ-5D-Fragebogen an den anschließenden Überlebensvisiten (alle 3 Monate im 1. Jahr der Nachbeobachtungsphase, danach alle 6 Monate) erhoben.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme stellt der pharmazeutische Unternehmer klar, dass sich die Definition „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ auf alle weiteren Folgeerhebungen bezieht, und in diesen jeweils keine Verbesserung unterhalb der Responseschwelle auftreten darf. Aus seinen mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen geht hervor, dass zwar für einige Patienten eine erstmalige Verschlechterung ohne weitere Erhebungen als Ereignis in die Auswertungen eingeht, jedoch ist dies zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen und betrifft nur wenige Ereignisse (LCSS-ASBI ca. 10 %, EQ-5D VAS &lt; 5 %).</p> <p>Symptomatik (LCSS-ABSI)</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierte Chemotherapie für den Endpunkt Symptomatik ist somit nicht belegt.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um <math>\geq 7</math>, <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> Punkten des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Die Responderanalysen mit den Responsekriterien <math>\geq 7</math> und <math>\geq 10</math> wurden vom IQWiG im Anhang des Addendums dargestellt.</p> <p>Die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen mit den Responsekriterien <math>\geq 7</math> Punkte und <math>\geq 10</math> Punkte zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.</p> <p>Hierbei zeigen sich bezüglich der Responsekriterien <math>\geq 7</math> Punkte und <math>\geq 10</math> Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie. Bezüglich des Responsekriteriums <math>\geq 15</math> Punkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

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)
		In der Studie CA209-9LA wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Das Nebenwirkungsprofil durch einen derartigen Therapieansatz ist durch die Überlagerung von Chemotherapie- und Immuntherapie- assoziierter Toxizität komplex und klinisch bedeutsam. In der 9LA Studie litten insgesamt 47% der Patienten im Immuntherapiekombinationsarm gegenüber 38% im Chemotherapie-Arm unter schwerwiegenden therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TEAEs, Grad <math>\geq 3</math>). Die Rate aller unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug in der im Dossier des pU ausgewerteten Patientenpopulation 77,3% vs 61,7% im Kontrollarm. Häufiger traten insbesondere Diarrhoe und ein Anstieg der Lipase auf. Anämie war im Kontrollarm häufiger.</p> <p>Die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche lag unter Nivolumab / Ipilimumab bei 25,8%, im Kontrollarm bei 14,1%.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in beiden Behandlungsgruppen bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUEs, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vor.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)</i></p> <p>Hinsichtlich des Endpunkts Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich ein negativer Effekt von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p><i>Immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></p> <p>Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vor.</p> <p><i>Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])</i></p> <p>Hinsichtlich des Endpunkts Anämie (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich im Detail ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie.</p> <p><i>Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei der Betrachtung der spezifischen UEs für die Endpunkte Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>[CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>] und Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>]) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>Auf Basis der negativen Effekte zu SUE, schweren UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüchen wegen UE sowie im Detail zu immunvermittelten SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und anderen erhobenen spezifischen UEs ist ein relevanter Nachteil von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie mit bedeutsamen und für die Patienten belastenden Nebenwirkungen festzustellen.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der aktuelle Therapiestandard stellt sich aktuell in der Tat dar wie vom IQWiG ausgeführt. Allerdings muss wie immer die lange Studienplanung berücksichtigt werden, so dass ein Vergleich mit den aktuellen Standardtherapien kaum gefordert werden kann. Die beim Plattenepithelkarzinom gewählte Therapie Carboplatin mit Paclitaxel stellt einen früheren Standard durchaus dar, da aufgrund von Komorbiditäten zumeist</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Therapie mit Cisplatin bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, die häufig einen starken und langen Nikotinabusus betrieben haben, nicht zugemutet werden kann. Dies wurde auch in früheren klinischen Studien so gesehen [13]. Cisplatin-haltige Regime hatten in dieser Metaanalyse keine signifikant bessere Effektivität als Carboplatin-haltige Regime. Dies wird durch „real world“ Daten aus Deutschland [14] bestätigt.</p> <p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab 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 [15, 16].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab / Ipilimumab NSCLC 4</p>	
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Kombination Nivolumab / Ipilimumab wurde bereits früher bei Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Erstlinie getestet. Dabei ergab sich der Hinweis auf eine hohe Wirksamkeit bei Patienten mit einer PD-L1 Expression von über und unter 1% [17]. Allerdings führten diese Daten nicht zur Zulassung in der EU.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das jetzt für Nivolumab / Ipilimumab entwickelte Konzept einer kombinierten Immunchemotherapie mit Reduktion der üblichen Zahl an Chemotherapiezyklen auf 2 Zyklen kann potentiell die Vorteile der Immuntherapie mit einer verminderten Toxizität verbinden. Insbesondere ist die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab bei anderen Entitäten etabliert, z.B. Melanom, Nierenzellkarzinom, und hat den potentiellen Vorteil, dass eine langfristige Krankheitsfreiheit erreicht werden könnte.</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Nivolumab / Ipilimumab mit einer platinhaltigen Chemotherapie sind eindeutig. Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie führt gegenüber Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Kritisch ist die hohe Nebenwirkungs- und Abbruchrate. Sie unterstreicht die Notwendigkeit eines engmaschigen und qualifizierten Nebenwirkungsmanagements.</p> <p>Wiederholt werden muss auch die Diskussion über die Subgruppenbildung bei einem PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math>. Der G-BA hat auf der Basis der bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Immuncheckpoint-Inhibitoren beim NSCLC erneut diese Subgruppe festgelegt. Das ist formal nachvollziehbar, inhaltlich aber nur schwer. Da die Expression des Markers PD-L1 ein Kontinuum ist, ist der Grenzwert 50 artefiziell und nicht biologisch begründet. Das wird durch die Analyse von IMpower 150 bestätigt, in der sich keine positive Interaktion in den verschiedenen PD-L1-Strata zeigte. Wir empfehlen auch bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression eine Immunchemotherapie, vor allem bei Patienten mit hohem Remissionsdruck.</p> <p>Mit Nivolumab / Ipilimumab steht jetzt eine dritte Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination für die Erstlinientherapie von NSCLC-Patienten unabhängig von der PD-L1 Expression zur Verfügung. Die Nivolumab /</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGP (Pneumologie), AIO

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)
	Ipilimumab -assoziierten, immunologisch vermittelten Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Überwachung und ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement.	

## Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage), Letzte Aktualisierung: 17.12.2019, Abrufdatum: (03.02.2021)
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html>
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
6. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al.: Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 17:1497-1508, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3)
7. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:2078-2092, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
8. Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E et al.: KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. ASCO 2019 (Abstract 9013). [https://abstracts.asco.org/239/AbstView\\_239\\_265379.html](https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_265379.html)
9. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288-2301, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
10. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:924-937, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
11. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:198-211, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
12. Reck M, Ciuleanu T, Cobo M et al.: LBA59 - First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl\_4): S1142-S1215. [10.1016/annonc/annonc32](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc32). [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42374-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42374-9/fulltext)
13. Hess LM, DeLozier AM, Natanegara F et al.: First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 10:6677-6694, 2018. DOI: [10.21037/jtd.2018.11.87](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.87).
14. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al.: Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry

- (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 152:174-184, 2021. DOI: [10.1016/j.lungcan.2020.10.012](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012)
15. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
  16. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
  17. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al.: Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med Sept 28, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1910231](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Nivolumab (D-628) und Ipilimumab (D-629)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. April 2021  
von 12:10 Uhr bis 12:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Neugebauer  
Frau Dr. Kupas  
Herr Dr. Pieper  
Frau Friedrich

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

Herr Schwerdt  
Herr Jünemann

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

Herr Hahn  
Frau Niemann

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

Frau Dr. Mark  
Frau Dr. Thönnissen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Peters  
Frau Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Buschmann  
Herr Dr. Ebsen

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

Frau Dr. Sibbe  
Herr Gruber

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und  
Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Dr. Reinmuth

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

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Huber  
Herr PD Dr. Eberhardt

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:10 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit dieser kleinen Verspätung begrüße ich Sie erneut im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Stellungnahmeverfahren Nivolumab/Ipilimumab zur Kombination mit platinbasierter Chemotherapie beim metastasierten NSCLC in der Erstlinie. Wir haben es mit zwei Spiegeldossiers zu tun, mit D-628 und D-629. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. März 2021, zu der Stellung genommen haben: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die DGHO, die DGP und die AIO, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme, Eisai, AstraZeneca, Roche Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir erneut ein Wortprotokoll führen und das entsprechend protokollieren müssen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, den ich noch einmal um Verständnis für die technikbedingte Verspätung bitte, müsste zunächst Herr Neugebauer da sein. – Ich sehe Herrn Neugebauer nicht, weil ich nur drei Kacheln vor mir habe, aber das spielt jetzt auch keine Rolle mehr. Herr Neugebauer sind sie da? – Herr Neugebauer ist nicht da? – Das geht nicht. Dann müssen wir die Veranstaltung noch einmal unterbrechen. Wenn der pharmazeutische Unternehmer nicht anwesend ist, dann macht die Anhörung relativ wenig Sinn.

(Zuruf: Darf ich vielleicht kurz erklären, auch wenn es die Konkurrenz ist: Da ging, glaube ich, der falsche Link herum. Es kam eben ein Link mit der korrekten Einwahl. Ich denke, dass der pU auch darauf gewartet hat.)

Ja, aber dann müssen warten, bis die da sind. Ich unterbreche jetzt für fünf Minuten, in der Hoffnung, dass bis dahin das Verfahren hier in einem rechtsstaatlich geordneten Ablauf erfolgen kann, und dann würden wir noch mal neu anfangen. Tut mir furchtbar leid. Ich entschuldige mich bei Ihnen für diese Komplikation, aber es macht so keinen Sinn. Ohne Herrn Neugebauer oder zwei, drei Leute von BMS macht es keinen Sinn. Wir sind in fünf Minuten wieder da.

(Unterbrechung von 12:14 Uhr bis 12:21 Uhr)

Ich versuche es noch einmal und mache jetzt den erneuten und letzten Versuch für diese Anhörung. Ich begrüße nochmals all diejenigen, die zur Anhörung Nivolumab/Ipilimumab zur Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC in der Erstlinie da sind. Wir haben es mit zwei Spiegeldossiers zu tun, mit D-628 und D-629. Basis der heutigen ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. März 2021. – So weit waren wir eben auch schon. – Dazu haben Stellung genommen: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer – der jetzt hoffentlich zugeschaltet ist, ich bitte noch einmal um Nicken, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die DGHO, die DGP und die AIO, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme, Eisai, AstraZeneca, Roche Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. – Es müssten jetzt zugeschaltet sein für Bristol-Myers Squibb Herr Neugebauer. – Herr Neugebauer, sind Sie jetzt da?

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):** Ich bin da. Wir haben hier ein technisches Problem mit dem Logitech Soundsystem, weil wir extern sind. Wir sitzen zwar alle in einem Raum, aber mit entsprechender Distanz. Aber dieses funktioniert nicht. Ich höre nur über meinen Lautsprecher. Aber wir haben sehr laut gestellt und versuchen, es so zu verfolgen und Ihre Fragen zu beantworten. Die Mikrofone am Tisch funktionieren anscheinend nicht, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann ist es bei Ihnen so ähnlich, wie bei uns. Es braucht nicht mehr viel, dann schreie ich so, dass sie mich auch ohne Lautsprecher in München verstehen, Herr Neugebauer. Dann können wir die Kinder-Rheumastiftung sofort noch mitmachen, dann haben wir das. – Herr Neugebauer ist da. Frau Dr. Kupas ist auch da. Ich sehe Sie alle nicht, vor diesem Hintergrund müssen Sie – – Dann Herr Dr. Pieper und Frau Friedrich. Ja. Herr Dr. Reinmuth müsste für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin dabei sein, ja. Herr Professor Wörmann ist für die DGHO anwesend, Herr Professor Griesinger für die DGHO. – Herr Professor Griesinger ist nicht da. – Herr Professor Huber für die AIO, Herr Dr. Eberhardt für die AIO, Herr Schwerdt und Herr Jünemann müssten für Boehringer da sein, Herr Hahn und Frau Niemann für Sanofi-Aventis, Frau Dr. Mark und Frau Dr. Thönnissen für MSD, Herr Peters und Frau Dr. Scheider für Eisai, Frau Dr. Buschmann und Herr Dr. Ebsen für AstraZeneca, Frau Dr. Sibbe und Herr Gruber für Roche Pharma und Herr Dr. Rasch, der uns seit gestern treu begleitet. Gut, dass es bisher besser geklappt hat, als bei dieser Anhörung.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung darzustellen, danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Ich nehme an, Sie machen das, Herr Neugebauer.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):** Ja, Herr Professor Hecken, ich mache kurz das Eingangsstatement. Vielen Dank, dass Sie uns heute die Gelegenheit geben. – Wir freuen uns, zur heutigen Anhörung von Nivolumab und Ipilimumab beim Lungenkarzinom bei Ihnen seien zu dürfen. Es ist seit Langem wieder einmal eine Anhörung bei Ihnen zu Nivo und Opdivo. Ich glaube, die letzte ist zwei Jahre her. Bevor ich kurz aus unserer Sicht auf die wichtigsten Punkte eingehe, erlauben Sie mir, das Team vorzustellen, das mich heute begleitet und auf Ihre Fragen antworten wird. Das ist zum einen, Sie hatten sie vorhin vorgestellt, Frau Dr. Kupas. Sie ist für die Methodik und Statistik zuständig. Herr Dr. Pieper wird Ihre Fragen aus der medizinischen Sicht beantworten. Frau Friedrich steht Ihnen für die Fragen zum Dossier zur Verfügung. Mein Name ist Dirk Neugebauer. Ich bin in der Geschäftsleitung und leite den Geschäftsbereich Market Access bei Bristol-Myers Squibb.

Erlauben Sie mir nun, einige Anmerkungen zu Nivolumab und Ipilimumab im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, im Folgenden NSCLC genannt, zu machen, meine Damen und Herren. Das Lungenkarzinom gehört leider zu einer Krebserkrankung mit sehr schlechter Prognose. Insbesondere für Patienten mit NSCLC im Stadium 4 ist die Prognose äußerst ungünstig, und die Langzeitüberlebensraten sind trotz neuer Therapieoptionen noch immer niedrig. Daher besteht nach unserer Meinung der dringende Bedarf an weiteren effektiven Therapieoptionen mit dem Ziel einer Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitig akzeptablen Nebenwirkungen und langfristigem Erhalt bzw. – das ist wichtig – Verbesserung der Lebensqualität und Symptomatik, meine Damen und Herren.

Wir besprechen heute die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab plus zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie. Ich möchte kurz darauf hinweisen, dass wir diese der Einfachheit halber im Rahmen der heutigen Anhörung „Nivo-Ipi-Chemo“ nennen werden. Diese Kombination ist eine innovative Therapieoption in der Erstlinie des NSCLC, die den gerade beschriebenen therapeutischen Bedarf adressiert.

Damit komme ich zum Zusatznutzen der Kombination „Nivo-Ipi-Chemo“ in der Population mit PD-L1 < 50 Prozent. Für diese Population liegt eine direkt vergleichende Studie gegenüber der zVT-Option platinbasierte Chemotherapie in beiden Histologien vor, das heißt, bei plattenepithelialer und bei

nicht-plattenepithelialer Histologie. Der Einfachheit halber, Meine Damen und Herren, sprechen wir heute in der Anhörung, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, von squamous und non-squamous. Wir haben in der Stellungnahme noch einmal erläutert, warum aus unserer Sicht die zVT in beiden Histologien, insbesondere bei Squamous-Patienten adäquat umgesetzt ist. Damit sind die Daten aus unserer Sicht in beiden Histologien bewertbar.

Nun zur Quantifizierung des Zusatznutzens: Wir sehen einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben, unabhängig davon, ob wir die Population weiter nach Histologien trennen oder nicht. Die entsprechenden Auswertungen zur Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens haben wir mit der Stellungnahme wie gewünscht nachgereicht. Auf einige relevante Ergebnisse möchte ich näher eingehen: Erstens: Wir sehen, wie schon gesagt, einen statistisch signifikanten, erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben in beiden Histologien. In diesen beiden Teilpopulationen sehen wir eine Reduktion des Sterberisikos um etwa 40 Prozent. Das entspricht einer Hazard Ratio von circa 0,6.

Zweitens: Wir sehen statistisch signifikante Vorteile bei der Morbidität. In mehreren Symptomskalen des LCSS-Fragebogens zeigt die Kombination „Nivo-Ipi-Chemo“ in beiden Teilpopulationen deutliche Vorteile. Die gewählte Analysemethodenzeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist aus unserer Sicht sachgerecht. Zu diesem Punkt haben wir mit der Stellungnahme weitere Analysen bei Ihnen eingereicht, die dies noch einmal unterstreichen oder untermauern, meine Damen und Herren.

Drittens: Auch die Lebensqualität haben wir gemäß LCSS abgebildet und sehen für beide Teilpopulationen statistisch signifikante Vorteile. Wir wissen zwar, meine Damen und Herren, dass Sie diese Skalen des LCSS kritisch sehen und für die Lebensqualität nicht anerkennen, trotzdem haben wir sie zusätzlich für diese Teilpopulationen in unsere Stellungnahme aufgenommen, da wir sie als relevante Endpunkte auch für die Lebensqualität sehen. Wir werden darüber nachher sicherlich noch einmal sprechen, kann ich mir vorstellen.

Viertens: Wenn wir auch für die initiale Vierfachkombination in einzelnen Kategorien der Nebenwirkungen Nachteile gegenüber der alleinigen Chemotherapie sehen, steht dem, zumindest nach unserer Meinung, ein erheblicher Vorteil beim Gesamtüberleben und der Symptomatik gegenüber. In der Gesamtschau sehen wir daher einen erheblichen Zusatznutzen für gerechtfertigt, egal, welche Teilpopulation man betrachtet, zumindest nach unserer Meinung, meine Damen und Herren. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, nun mit Ihnen diese Aspekte zu erläutern und auf Ihre Fragen einzugehen und möchte das Wort gerne an Sie zurückgeben, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Neugebauer, für diese Einführung. Ich schaue jetzt in die Runde. Wer hat Fragen? – Herr Hastedt, GKV SV, bitte.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. – Guten Tag! Ich habe zwei Fragen, eine an einen pharmazeutischen Unternehmer und eine an die Kliniker. Ich beginne mit der Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Uns würde interessieren, was die Rationale war, warum man bei plattenepithelialer Histologie und nicht-plattenepithelialer Histologie den Patienten unterschiedliche Platinkomponenten als Behandlungsoptionen in der Studie angeboten hat. Das ist uns so nicht klar geworden, und das spiegelt sich letztlich auch nicht in der Zulassung wider.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hastedt. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Pieper, bitte schön.

**Herr Dr. Pieper (Bristol-Myers Squibb):** Die Rationale dafür geht tatsächlich ein Stück weit zurück. Die hat man schon im Rahmen voriger Studienprogramme festgelegt. Hier hat man sich aus Homogenitätsgründen im Rahmen dieser globalen klinischen Studie dafür entschlossen, bei den Patienten mit plattenepithelialer Histologie nur Carboplatin und Paclitaxel als Medikation zuzulassen. Es ist bekannt, dass das auch insgesamt die tendenziell mildere Platinkomponente ist. Plattenepitheliale Patienten sind tendenziell auch die etwas kränkeren. Das waren Überlegungen, die man insgesamt auf globaler Ebene angestellt hat, als man vorige Studien und auch diese Studie geplant hat. An diesem Punkt hat man sich konsistent bei der .... (akustisch unverständlich) für Carboplatin und Paclitaxel entschieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pieper. – Herr Hastedt, beantwortet das ihre Frage?

**Herr Dr. Hastedt:** Letztlich ist mir die inhaltliche Rationale immer noch nicht so ganz klar. Aber gut, erst mal soweit okay. Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Bitte schön, Herr Hastedt.

**Herr Dr. Hastedt:** Ich wüsste gerne noch: Wie schätzen Sie den Stellenwert dieser Vierfachkombination „Nivo-Ipi“ plus Chemotherapie gerade bei älteren Patienten ein? Die EMA beschreibt bei Patienten über 75 Jahre einen zwar nicht signifikanten, aber numerisch doch recht deutlichen OS-Nachteil mit einem Hazard Ratio von immerhin 1,36. Außerdem hat fast die Hälfte der über 75-Jährigen die Therapie vorzeitig abgebrochen. Deshalb die Frage: Ist die Therapie mit „Nivo-Ipi“ bei älteren und vielleicht auch multimorbiden Patienten sinnvoll, oder ist sie das eher nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Frage. Wer von den Klinikern möchte dazu? – Ich kann Sie nicht sehen. Sie müssten etwas im Chat schreiben oder einfach das Mikrofon anstellen.

**Herr Dr. Reinmuth (DGP):** Wenn ich darf, würde ich kurz antworten. Wir haben an der Studie teilgenommen und schon die ersten Erfahrungen gesammelt. Grundsätzlich ist es so, dass Alter per se keine Grenze darstellen kann, weil es viel mehr von Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand abhängt. Es ist in der Tat so, dass ältere Patienten häufiger einen nicht mehr ganz so guten Allgemeinzustand haben. Eine Vierfachtherapie, wobei es nur im ersten Zyklus vier Medikamente sind, danach sind es nur noch drei, und dann ist die Chemotherapie schon beendet, kann bei einzelnen Patienten durchaus eine Herausforderung sein. Wir haben ältere Patienten in die Studie eingebracht, auch älter als 75 Jahre, und konnten an eins, zwei positiven Beispielen sehen, dass das durchaus möglich ist, weil gerade die Chemotherapie nur über zwei Zyklen gegeben wird. Aber die Gabe insgesamt in dem Patientenkollektiv mit etwas eingeschränktem Allgemeinzustand, denke ich, ist in der Tat eine klinische Herausforderung. Das geht nur in einem wirklich guten Setup. Dementsprechend wurde in der Studie der Performance Status nur als gut oder sehr gut entsprechend beschränkt. In dem Zusammenhang ist es ein Vorteil, dass man auf Carboplatin setzt, weil so etwas wie Fatigue und Abgeschlagenheit da nicht so ausgeprägt sind wie bei Cisplatin, was ich in diesem Kontext auch eher für einen Vorteil halte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Huber und Herr Eberhardt dazu. Fangen wir mit Herrn Huber an, dann Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Meine Bemerkung geht in die gleiche Richtung, wie die von Herrn Reinmuth. Ich denke es ist wichtig, Alter nicht immer als Alter zu sehen, sondern die Komorbidität, die Gesamtsituation. Es gibt durchaus ältere Patienten, denen man diese Vierfachkombination geben kann. Aber ich denke, es muss individuell ausgewählt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Huber. – Herr Eberhard, bitte.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich kann das nur noch einmal bestätigen. Es sind auch manchmal Kriterien wie zum Beispiel soziale Kriterien, ob die Patienten alleine wohnen, ältere Patienten, die alleine wohnen. Da sind wir überhaupt mit der Immuntherapie durchaus insgesamt etwas kritischer. Aber bei jüngeren Patienten haben wir von den anderen Tumoren, auch vom Melanom, mittlerweile gelernt, mit so einer Kombination klarzukommen. Wie gesagt, wir würden tatsächlich bei älteren Patienten eher kritisch sein. Da schließe ich mich allen anderen an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Jetzt habe ich noch Herrn Vervölgyi direkt dazu. Dann würden wir in der Fragerunde weitergehen. Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Es ist nicht direkt dazu, sondern zu der ursprünglichen Frage von Herrn Hastedt, nämlich zu der Rationale der unterschiedlichen Platinkomponenten. Ich wollte dazu ergänzen, weil ich die Frage auch hatte, dass das auch eine methodische Komponente hat, weil die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie neben Carbocisplatin auch Pemetrexed bekommen haben, das nachher auch als Erhaltungstherapie gegeben wurde. Das heißt, dass die Behandlungsdauer im Vergleichsarm in den beiden Histologien unterschiedlich ist und das gegebenenfalls Auswirkungen auf die Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte, zum Beispiel unerwünschte Ereignisse, haben kann. Das wollte ich noch ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Möchte das jemand kommentieren?

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Herr Vervölgyi, Sie haben recht. Bei den non-squamous Patienten wurde Pemetrexed-Erhaltungstherapie gegeben. Wir sehen zum Teil unterschiedliche Beobachtungszeiten. Wir haben aber alle Analysen mit time-to-event ausgewertet, um für unterschiedliche Beobachtungszeiten zu justieren. Wir sehen beim Overall Survival konsistente Effekte mit dem Hazard Ratio von 0,62 und 0,61. Der Zusatznutzen ist in beiden Gruppen identisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, und danach Frau Teupen, PatV. Bitte schön, Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer. Wir haben das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab, Ipilimumab sehr intensiv beim Melanom diskutiert. Jetzt kommt noch eine Platinkomponente hinzu. Sie beschreiben das Nebenwirkungsprofil in der Stellungnahme als komplex und klinisch bedeutsam. Könnten Sie dazu noch etwas genauer ausführen und vielleicht auch einen Bogen zu Pembrolizumab plus Chemotherapie spannen? Da ist sozusagen nur eine Immunkomponente in diesem Therapieprotokoll enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Ich sehe, Herr Eberhardt hat sich ohnehin direkt dazu gemeldet. Fangen wir mit Herrn Eberhardt an, und dann gehen wir durch, Herr Huber, vielleicht Herr Wörmann, Herr Griesinger – ich weiß nicht, ob er mittlerweile da ist – und Herr Reinmuth.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Vielleicht kurz zum ersten: Bezüglich des Unterschieds Cisplatin, Carboplatin ist häufiger diskutiert worden. Man muss hier aber fair sein. Ich würde sagen, bei den Klinikern, auch vielen, die hier sitzen, ist es mittlerweile Standard, bei den nicht-plattenepithelialen Karzinomen tatsächlich Cisplatin, Pemetrexed plus Pembrolizumab zu nehmen, also die Kombination Chemo-Immuntherapie, die auch zugelassen ist, und weil leider aufgrund der Zulassung und der Sitzungen hier im G-BA beim plattenepithelialen Karzinom die Kombination Carboplatin, Paclitaxel und Pembrolizumab. Wir sind eigentlich ein wenig in die Richtung gebräut. Das liegt daran, dass wir alle bei der Kombination Carboplatin, Pemetrexed der Meinung sind, dass die beim nicht-plattenepithelialen Karzinom nicht ganz so effektiv ist. Wenn wir jetzt an der Studie Kritik üben, dann muss man sagen, das basiert auf den ganzen Vorstudien, die gemacht worden sind, auch zu der Kombination Chemotherapie plus Pembrolizumab.

Zur grundsätzlichen Fragestellung würde ich sagen: Bei jüngeren Patienten ist die Kombination – dazu kann Herr Reinmuth sicher Stellung nehmen, weil er einige Patienten im Rahmen dieser Studie behandelt hat – Chemotherapie, zum Beispiel Cisplatin, Pemetrexed, plus die Immuntherapie, jetzt die Doppelimmuntherapie unproblematisch, weil tatsächlich nur zwei Zyklen gegeben werden, oder die Kombination Carbo/Taxol plus die Immuntherapie. Wir sind bei solchen Kombinationen mittlerweile auch durch die Kombination mit Pembrolizumab relativ daran gewöhnt, können hier Supportivtherapie machen und kommen damit klar. Ich denke, bei den jüngeren und von den Komorbiditäten akzeptablen Patienten ist das unproblematisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Dann vielleicht, weil Sie den Ball zu Herrn Reinmuth gespielt haben, Herr Dr. Reinmuth, dann vielleicht ergänzend Herr Wörmann, Herr Huber, falls es noch etwas zu sagen gibt. Bitte schön, Herr Reinmuth.

**Herr Dr. Reinmuth (DGP):** Ich kann das grundsätzlich bestätigen, glaube aber, in der Therapie muss man zwei Phasen unterscheiden. Das eine ist die unmittelbare Chemotherapiephase in Kombination mit der Immuntherapie und dann die hoffentlich lange Erhaltungstherapiephase mit der Immuntherapie. Der Sinn der ganzen Kombinationen ist, möglichst viele Patienten in eine stabile und möglichst lang andauernde Krankheitsremission zu bekommen. Dem entsprechend ist eigentlich diese Kombination mit zwei verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren die Rationale, die in einer früheren Studie ähnlich verfolgt wurde.

Diese ersten zwei Zyklen sind für manche Patienten mit diesen Vierfachmedikamenten eine gewisse Herausforderung, aber das ist extrem individuell. Das sehen wir auch bei Platinkombinationen mit einem einzigen Checkpoint-Inhibitor, wie zum Beispiel Pembrolizumab. Der Anfang ist der Anfang, und dann ist man neu konfrontiert mit Chemotherapie Nebenwirkungen, möglichen Immuntherapie Nebenwirkungen und muss entsprechend darauf reagieren. Es ist allerdings vor allem Aufgabe der Kliniker, sowohl die geeigneten Patienten für diese Kombination als auch das richtige Setting zu finden. Das ist die Herausforderung, denke ich, entsprechend erfahrene Ärzte diesbezüglich einzubinden.

Zu der Diskussion zu Carboplatin kann ich nur sagen: Wir geben beim Plattenepithelkarzinom mittlerweile in der Tat fast ausschließlich Carboplatin, was der Grund dafür ist, dass die Patienten

meistens lange geraucht haben und dementsprechend eine hohe kardiale Komorbidität mit sich bringen und Cisplatin da im Einsatz insgesamt schwieriger ist. Deshalb kam uns diese Kombination durchaus recht. Es ist allerdings, wie bereits ausgedrückt wurde, eine gewisse historische Entwicklung, die diese Kombination eigentlich in einem Feld etabliert hat, in dem sie in dieser Form nicht so genau evaluiert und zugelassen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Reinmuth. – Ich habe bei Herrn Eberhardt und bei Herrn Huber Nicken gesehen, außer bei dem Cisplatin, da hat Herr Eberhardt ein wenig mit dem Kopf gewackelt. Jetzt hat sich Herr Huber dazu gemeldet und dann vielleicht noch Herr Wörmann, wenn es noch etwas zu ergänzen gibt. Herr Professor Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Ich möchte betonen, dass bei all diesen Therapien und nicht nur spezifisch die Kombination, die wir heute diskutieren, der Patient am Anfang richtig ausgewählt und gut betreut werden muss. Das gilt für alle Kombinationen, die wir derzeit diskutieren und haben. Bezüglich des Plattenepithelkarzinoms ist es so, dass diese Patienten in der Summe anders als die Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom sind. Sie haben mehr Komorbiditäten. Sie sind älter, sodass die Wahrscheinlichkeit für eine Carboplatin-Gabe im Verhältnis zu Cisplatin und dem nicht-Plattenepithelkarzinom höher ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das gefällt jetzt auch Herrn Eberhardt. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine kurze Ergänzung, damit wir das einordnen können: Ich glaube, im Moment sind wir in einer kleinen Zwischenphase – Zwischenphase dahingehend: von gar nichts machen können zu vielleicht in Zukunft wissen, welche der Therapien die bessere ist. Konkret: Im Moment ist die, glaube ich, gute Situation, dass wir beim Plattenepithelkarzinom jetzt eine zweite Immuntherapiemöglichkeit haben. Wir hatten bisher beim Plattenepithelkarzinom Pembrolizumab mit Carbo- oder Cisplatin und haben jetzt „Nivo-Ipi“ und können dabei etwas weniger Chemotherapie geben, dadurch, dass die Studie nur zwei Zyklen hat und trotzdem die guten Ergebnisse hatte.

Beim nicht-Plattenepithelkarzinom haben wir im Moment vier Möglichkeiten: Pembrolizumab plus Chemo, Atezolizumab plus Chemo – da können wir wählen, entweder nab-Paclitaxel oder Carbo-/Cisplatin und Paclitaxel – und die vierte ist „Nivo-Ipi“. Das heißt, wir haben vier Möglichkeiten für das nicht-Plattenepithelkarzinom. Ich sollte noch erwähnen: Sie haben hier wieder die Trennung mit dem hohen PD-L1 Score über 50 Prozent gemacht, und haben als Vergleichstherapie nur Pembrolizumab eingesetzt. Wir hatten schon mehrfach gesagt, das machen wir nicht mehr so. Wir haben auch viele Patienten mit aggressivem Verlauf, sowohl für Plattenepithelkarzinom als auch für nicht-Plattenepithelkarzinom, wo wir primär eine Chemotherapie kombinieren. Das wäre hier auch angemessen. Wir trauen uns auch, das kombiniert zu geben, weil wir merken, dass wir am Anfang Gewinn haben, wenn wir Chemo dazu geben, und nicht am Anfang Patienten durch längeres Ansprechen der Immuntherapie verlieren. Das hat man in der Kurve gesehen.

Das heißt im Moment: Luxussituation. Vielleicht ist es in einigen Jahren anders. Dann wissen wir, ob eine der beiden für bestimmte Gruppen besser ist. Im Moment haben wir den Luxus der Auswahl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Eberhardt hat gerade im Chat geschrieben: Sehr wichtige Bemerkung von Herrn Wörmann. –

Ich habe gesehen, dass auch Herr Dr. Reinmuth und Herr Professor Huber eben ausdrücklich zustimmend genickt haben, als Sie dargestellt haben, dass diese klassische Abschichtung offenbar nicht mehr die Praxis ist. – Frage an Herrn Jantschak: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. Dann habe ich Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Wir hätten noch eine Frage zu dem LCSS, dem Lung Cancer Symptom Scale: Da war in der Anmoderation des pU die Frage: Misst es Lebensqualität, oder misst es die Morbidität? Da würden wir noch einmal nachfragen wollen, weil es .... (akustisch unverständlich) der Originalfragebogen, aber doch auch die Symptome ein wenig im Vordergrund stehen. Vielleicht können Sie dazu ausführen, warum das aus Ihrer Sicht ein Instrument zur Lebensqualitätsmessung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte? Bitte, Frau Dr. Kupas.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Der LSCC misst beides. Der hat sowohl Symptomskalen als auch Skalen, die wir als pU der Lebensqualität zugeordnet sehen. Es gibt auch eine Frage, die allgemeine gesundheitsbezogene Quality of Life misst. Wir sehen in diesen Skalen sowohl bei den Symptomen als auch bei der Lebensqualität bei der Zeit bis zur Dauer der Verschlechterung hier Vorteile. Wir wissen allerdings aus der Historie, dass der G-BA die Lebensqualitätsskalen hier nicht anerkannt hat, sondern nur die Morbiditätsskalen. Es sind aber beide Skalen im Fragebogen enthalten, und wir haben im Dossier beide dargestellt und auch in der Stellungnahme für die Teilpopulationen Analysen nachgereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie haben in den Chat geschrieben: LCSS ist ein validiertes Instrument zur Lebensqualitätsmessung. Möchten Sie dazu noch ausführen?

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Nein, ich finde die Bemerkung war gerade absolut richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Alles klar. – Danke schön. Frau Teupen, Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja. Herr Vervölgyi hat sich schon gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Tatsächlich bildet er Teilaspekte der Lebensqualität ab, aber nicht vollumfänglich. Das ist das Problem. Deshalb werten wir den der Morbidität zu, weil er das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität nicht vollständig abbilden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Professor Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Das ist eine lange Diskussion, die ich auch verstehe. Aber ich muss sagen, für den Patienten sind die wichtigen Symptome und die Lebensqualität beim Lungenkarzinom ganz vernünftig mit dem Lung Cancer Symptom Scale abgebildet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Huber. – Fragen? Keine mehr? – Sieht noch jemand eine Wortmeldung? Ich kann den Chat nicht sehen. – Keine. Ich sehe auch keine Bilder. Wer noch etwas fragen möchte, muss schreien. – Es gibt keine mehr. Dann sind wir durch. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte hinzuweisen. Machen Sie das, Herr Neugebauer?

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):** Ja. – Herzlichen Dank, meine Damen und Herren, dass Sie uns die Gelegenheit geben, das als Abbinder aus unserer Sicht zusammenzufassen. Vielen Dank für die Diskussion. Wir hoffen, dass wir alle Fragen soweit beantworten konnten. Wie schon gesagt, wir sehen in beiden Histologien einen erheblichen Vorteil in der Mortalität durch eine Reduktion des Sterberisikos um 40 Prozent. Auch bei den Symptomverbesserungen und der Lebensqualität sehen wir signifikante Vorteile der Kombination „Nivo-Ipi+Chemo“ Demzufolge sehen wir zumindest – Sie werden sich dann zurückziehen – einen erheblichen Zusatznutzen für die Kombination „Nivo-Ipi+Chemo“ in der Erstlinie für NSCLC. Vielen Dank für die offene Diskussion. Es tut uns leid, dass wir etwas später hineingekommen sind und es sich verzögert hat. Wir haben darauf gewartet, dass wir noch in den Chatroom hereingerufen werden. Wir haben zwar an der Überschrift gesehen, dass es eine andere Anhörung ist, dachten aber, das wird sich nachher ändern, wenn Sie es aufrufen. Dafür noch einmal Entschuldigung, dass Sie warten mussten. Nochmals herzlichen Dank für die Diskussion. Bleiben Sie gesund. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. Sie brauchen sich nicht zu entschuldigen. Uns ging es genauso. Die Ursache lag bei uns. Bei mir hat er zwischendrin angezeigt, dass ich in 3 Minuten 22 rausfliege, was aber auch meiner persönlichen Lebensplanung zupass gekommen wäre. Da war irgendwie der Wurm drin. Wir waren daran schuld, insofern ist es, wie es ist, aber es hat dann doch noch funktioniert.

Herzlichen Dank, insbesondere an die klinischen Experten, dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir haben die Kombination schon häufiger betrachtet. Vor diesem Hintergrund war in diesem Anwendungsgebiet überschaubar, was an Fragen kam. Danke, dass Sie uns zur Verfügung standen. Wir werden das zu werten haben und in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Das war auch die letzte Anhörung dieser Anhörungsserie. Schönen Resttag noch und bis zum nächsten Mal. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 12:55 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: 2020-B-134 Ipilimumab**

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

### Ipilimumab

[zur Behandlung des metastasierten NSCLC, Erstlinienbehandlung]

#### 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“*

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 (nicht-plattenepithelial, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin): Beschluss vom 02.04.2020
- Atezolizumab (nicht-plattenepithelial, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin): Beschluss vom 02.04.2020
- Pembrolizumab (plattenepithelial): Beschluss vom 19.09.2019
- Pembrolizumab (nicht-plattenepithelial): Beschluss vom 19.09.2019
- Dabrafenib (mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19.10.2017
- Trametinib (mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19.10.2017
- Pembrolizumab: Beschluss vom 03.08.2017
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16.03.2017
- Necitumumab (plattenepitheliale Histologie): Beschluss vom 15.09.2016

#### **Richtlinien:**

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

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

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

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	<u>zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.
<b>Chemotherapien:</b>	
Carboplatin L01XA02 generisch	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. [...]
Etoposid L01CB01 Riboposid®	Kombinationstherapie folgender Malignome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index &gt; 80 %), [...]</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. [...]
Vindesin L01CA03	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Eldesine®	
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	<p>XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> <li>• [...]</li> <li>• Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> </ul>
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Trametinib L01XE25 Mekinist®	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.
<b>Antikörper:</b>	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	<p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.</p> <p>[...]</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	<p>Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.</p> <p>Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet.</p>
Necitumumab L01XC22 Portrazza®	<p>Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.</p>
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] <math>\geq 50</math> %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p>[...]</p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-134 (Ipilimumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 18. Juni 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews .....	16
3.3 Systematische Reviews.....	19
3.4 Leitlinien.....	53
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	87
Referenzen .....	89
Anhang .....	93

## **Abkürzungsverzeichnis**

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

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

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

## 1 Indikation

Indikation für die Synopse: Erstlinienbehandlung für Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen.

## 2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 12.04.2019 durchgeführt, die Folgerecherchen am 12.10.2019 und 15.05.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1755 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 49 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### G-BA, 2020 [13].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin). Vom 2. April 2020.

#### Anwendungsgebiet

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen; Erstlinientherapie

- Pembrolizumab als Monotherapie

b) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen; Erstlinientherapie

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie

#### Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen; Erstlinientherapie:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen; Erstlinientherapie:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel gegenüber Carboplatin + nab-Paclitaxel:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2020 [12].**

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin). Vom 02. April 2020.

#### **Anwendungsgebiet**

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nichtplattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie
  - Pembrolizumab als Monotherapie
- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nichtplattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50\%$  (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)  
Oder
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel  
Oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nichtplattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie
  - Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nichtplatteneithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALKpositiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## **G-BA, 2019 [20]**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pembrolizumab als Monotherapie

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2019 [19].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pembrolizumab als Monotherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2019 [11].**

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 01.04.2020.

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

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

b) Behandlungsziel: palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin
- Vinorelbin
- Afatinib
- Alectinib
- Erlotinib
- Gefitinib
- Osimertinib
- Ceritinib
- Crizotinib
- Nintedanib
- Atezolizumab
- Bevacizumab
- Necitumumab
- Nivolumab
- Ramucirumab
- Pembrolizumab

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

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

– Monotherapie

---

#### **G-BA, 2017 [16].**

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

#### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.08.2016):**

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

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

*oder*

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

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

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

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2017 [17].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

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

*oder*

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2017 [14].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

*oder*

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

oder

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:  
alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2017 [18].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### 1) Patienten ohne Vorbehandlung:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [15].**

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

**Anwendungsgebiet**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin**

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### Vasconcellos VF et al., 2020 [44].

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

#### **Fragestellung**

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

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention/Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

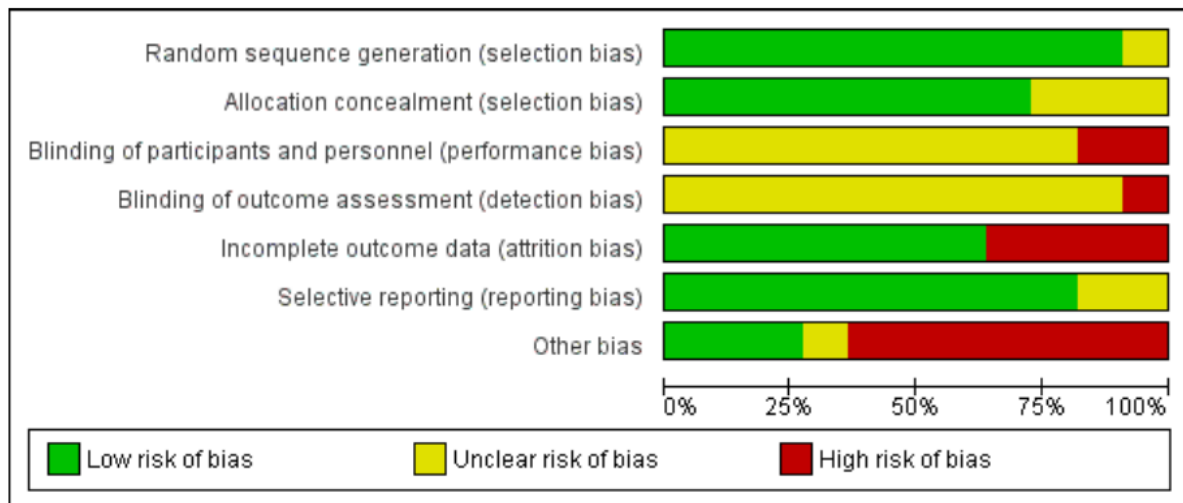
- Cochrane approach / GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- No difference in overall survival (hazard ratio (HR) 0.99, 95% confidence interval (CI) 0.82 to 1.20; 10 RCTs; 2515 participants; high-quality evidence); one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98, 95% CI 0.89 to 1.08; I<sup>2</sup> = 17%; 4004 participants; all 11 RCTs; high-quality evidence); or response rate (RR 0.89, 95% CI 0.79 to 1.00; I<sup>2</sup> = 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/m<sup>2</sup>) (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/ m<sup>2</sup>) (HR 0.93, 95% CI 0.83 to 1.04; I<sup>2</sup> = 0%; 4 RCTs; 1823 participants).
- Carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.46, 95% CI 1.49 to 4.04; I<sup>2</sup> = 68%; 10 RCTs; 3670 participants) and was associated with more neurotoxicity (RR 1.42, 95% CI 0.91 to 2.23; I<sup>2</sup> = 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; I<sup>2</sup> = 3%; 3 RCTs; 1272 participants); alopecia (RR 1.11, 95% CI 0.73 to 1.68; I<sup>2</sup> = 0%; 2 RCTs; 300 participants); anaemia (RR 1.37, 95% CI 0.79 to 2.38; I<sup>2</sup> = 77%; 10 RCTs; 3857 participants); and neutropenia (RR 1.18, 95% CI 0.85 to 1.63; I<sup>2</sup> = 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

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Liu J et al., 2020 [30]**

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

- non-squamous 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 <sup>9,19</sup>	Non-squamous	All	PC	62.50	13.00	NR	23.90
			Chemo	63.20	8.90	NR	23.90
KEYNOTE-024 <sup>11,20</sup>	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 <sup>12</sup>	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 <sup>23</sup>	Squamous and Non-squamous	≥1%	Pembro	NR	NR	20.00	11.30
			Chemo	NR	NR	13.70	11.30
KEYNOTE-189 <sup>10</sup>	Non-squamous	All	PC	65.00	8.80	NR	10.50
			Placebo+Chemo	63.50	4.90	11.30	10.50
KEYNOTE-407 <sup>13</sup>	Squamous	All	PC	65.00	6.40	15.90	7.80
			Placebo+Chemo	65.00	4.80	11.30	7.80
IMpower-130 <sup>14</sup>	Non-squamous	All	AC	64.00	7.00	18.60	18.50
			Chemo	65.00	5.50	13.90	18.80
IMpower-131 <sup>17,21</sup>	Squamous	All	AC	65.00	6.30	14.20	25.50
			Chemo	65.00	5.60	13.50	25.50
IMpower-132 <sup>18</sup>	Non-squamous	All	AC	64.00	7.60	18.10	14.80
			Chemo	63.00	5.20	13.60	14.80
IMpower-150 <sup>16,22</sup>	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

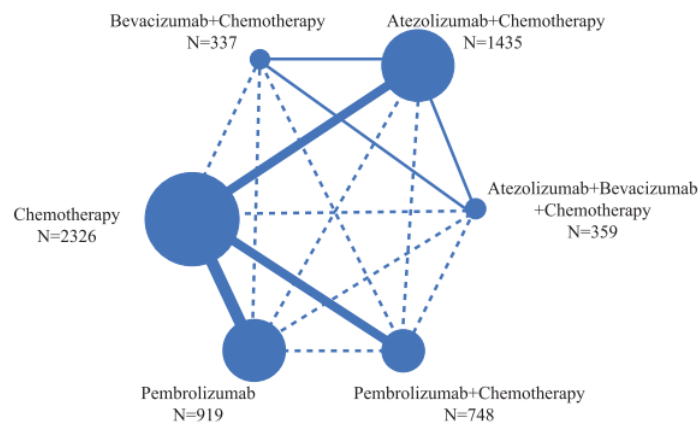
Abbreviation: Pembro: pembrolizumab; Chemo: chemotherapy; Placebo+Chemo: placebo plus chemotherapy; PC: pembrolizumab plus chemotherapy; AC: atezolizumab plus chemotherapy; ABC: atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy; BC: bevacizumab plus chemotherapy. NR: not reported; PFS: progression-free 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 ( $1\% \leq$  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: Wang, C. et al., 2020 [45] & Chen, Y. et al., 2019 [7] & Tun, A. M. et al., 2019 [43] & Cao, R. et al., 2019 [3]

---

#### **Chen RL et al., 2019 [5]**

The efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced squamous-cell lung cancer: a meta-analysis of 3112 patients.

#### **Fragestellung**

to conduct a meta-analysis of all eligible published studies to explore the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced squamous-cell lung cancer patients.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with advanced squamous NSCLC

##### Intervention/Komparator:

- chemotherapy or immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab or avelumab) alone or in combination

##### Endpunkte:

- OS and/or PFS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and the Cochrane library to identify all eligible trials regarding NSCLC, from the inception to each database until 1 May 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scoring system

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies involving 3112 patients with advanced squamous-cell NSCLC
- 6 were conducted in first-line setting, whereas five were conducted with second or additional lines of therapy.

### Charakteristika der Population:

Clinical trials	Study	Phase	Line	Treatment groups	Patients	Median follow-up	Overall survival		Quality assessment
							HR (95% CI)	HR (95% CI)	
Checkmate 017 [19]	Brahmer <i>et al.</i> (2015)	3	>1	Nivolumab vs docetaxel	272	11.0	0.5 (0.44–0.79)	0.62 (0.47–0.81)	3
Checkmate 026 [22]	Carbone <i>et al.</i> (2017)	3	1	Nivolumab vs ICC	129	13.5	0.82 (0.54–1.24)	0.83 (0.54–1.26)	3
Checkmate 078 [17]	Wu <i>et al.</i> (2018)	3	>1	Nivolumab vs docetaxel	200	10.4	0.61 (0.42–0.89)	0.61 (0.42–0.87)	3
KEYNOTE 010 [18]	Herbst <i>et al.</i> (2016)	2/3	>1	Pembrolizumab vs docetaxel	222	13.1	0.74 (0.50–1.09)	0.86 (0.62–1.20)	3
KEYNOTE 024 [26]	Reck <i>et al.</i> (2016)	3	1	Pembrolizumab vs ICC	56	11.2	NA	0.35 (0.17–0.71)	3
KEYNOTE 042 [27]	Mok <i>et al.</i> (2019)	3	1	Pembrolizumab vs ICC	492	12.8	0.75 (0.6–0.93)	NA	3
KEYNOTE 407 [20]	Paz-Ares <i>et al.</i> (2018)	3	>1	Pembrolizumab + ICC vs placebo + ICC	559	7.8	0.64 (0.49–0.85)	0.56 (0.45–0.70)	5
OAK [16]	Rittmeyer <i>et al.</i> (2016)	3	>1	Atezolizumab vs docetaxel	222	21.0	0.73 (0.54–0.98)	NA	3
POPLAR [21]	Fehrenbacher <i>et al.</i> (2016)	2	>1	Atezolizumab vs docetaxel	97	14.8	0.80 (0.49–1.30)	NA	3
IMpower 131 [23]	Jotte <i>et al.</i> (2018)	3	1	Atezolizumab + CnP vs CnP	683	17.1	0.96 (0.78–1.18)	0.71 (0.60–0.85)	3
JAVELIN LUNG 200 [15]	Barlesi <i>et al.</i> (2018)	3	>1	Avelumab vs docetaxel	180	18.3	0.70 (0.48–1.01)	NA	3

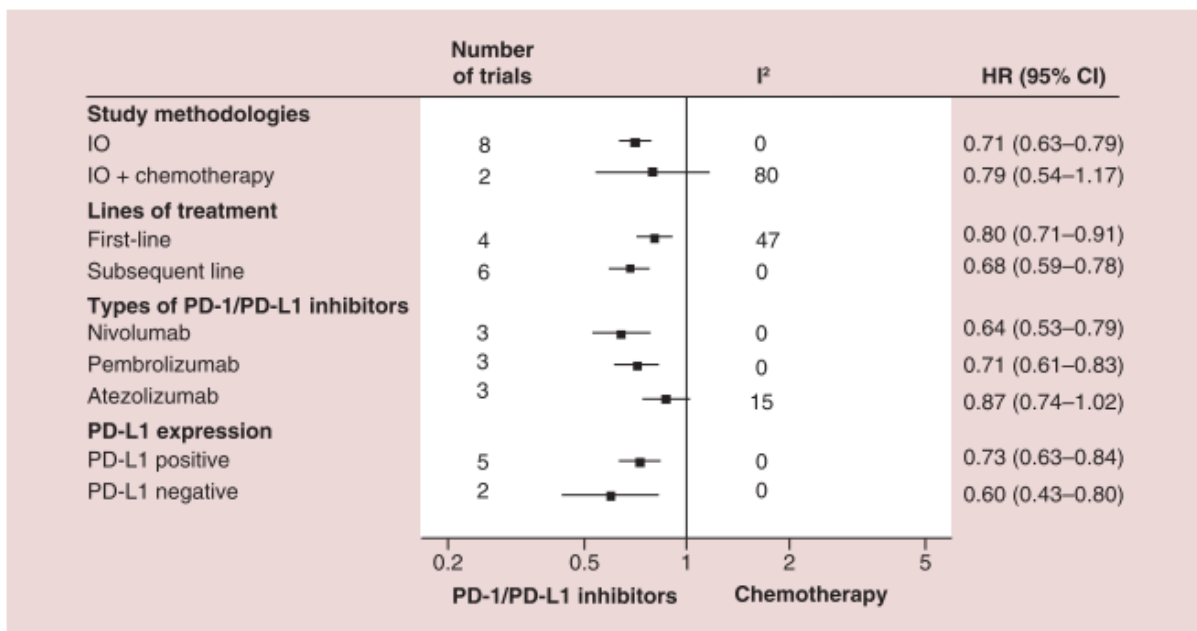
CnP: Paclitaxel plus carboplatin; ICC: Investigator's choice of chemotherapy; NA: Not available.

### Qualität der Studien:

- Siehe Charakteristika der Population (Tabelle 1)

### Studienergebnisse:

- PD-1/PD-L1 inhibitors demonstrated significant superiority to chemotherapy in overall survival (OS) (hazard ratio [HR]: 0.74;  $p < 0.001$ ) and progression-free survival (PFS) (HR: 0.66;  $p < 0.001$ ) for squamous NSCLC.
- The OS and PFS benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors for squamous NSCLC were similar in subgroup analyses of line settings, PD-L1 expression and different study methodologies.
- No advantage in OS was found in advanced squamous NSCLC patients treated with atezolizumab (HR: 0.87;  $p = 0.087$ ).



**Figure 4. Subgroup analyses on overall survival according to study methodologies, lines of treatment, types of PD-1/PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression.**

HR: Hazard ratio; IO: Immunotherapy; IO+Chemotherapy: The combination of immunotherapy and chemotherapy; PD-1: Programmed death-1; PD-L1: Programmed death-ligand-1.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors resulted in significantly longer OS and PFS in advanced squamous NSCLC patients compared with chemotherapy. With improved PFS and OS, immunotherapy may be an optional treatment for squamous NSCLC patients.

#### *Kommentar zum Review:*

- Siehe auch: Li, S. et al., 2019 [29]

---

### **Hess LM et al., 2018 [24].**

First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analyses.

#### **Fragestellung**

The objectives of this systematic review and meta-analysis were to compare the survival, toxicity, and quality of life of patients treated with necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin.

#### **Methodik**

##### Population:

- Advanced or metastatic squamous NSCLC, who had not received any prior chemotherapy treatment for the disease

##### Intervention/ Komparator:

- Nicht klar definiert; market authorization for use in NSCLC or that were recommended by clinical treatment guidelines

##### Endpunkte:

- OS, PFS, QOL, and toxicity outcome

##### Recherche/Suchzeitraum:

- search strategy was conducted on January 27, 2015 and was updated on August 21, 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 35 Studien
- davon wurden 12 Studien in die Meta-Analyse aufgenommen

##### Charakteristika der Population:

- Only three of the studies were phase II trials (27,29,61)
- The majority of the trials included were not limited to squamous NSCLC



Citation	Comparators	Planned maximum treatment duration	No. of squamous patients (% of study arm)
<b>Included in meta-analysis</b>			
Chen <i>et al.</i> (27)	Erlotinib 150 mg/day	6 cycles, optional to PD	19 (33.3%)
	Vinorelbine 60–80 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles, optional to PD	13 (23.2%)
Hoang <i>et al.</i> (25)	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Not reported	60 (20.9%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Not reported	50 (17.8%)
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Not reported	56 (19.6%)
	Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	Not reported	58 (20.3%)
Kubota <i>et al.</i> (28)	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	46 (23%)
	Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles	30 (15%)
Lilenbaum <i>et al.</i> (29)	Erlotinib 150 mg/day	To PD	11 (21.2%)
	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	4 cycles	8 (15.7%)
Morabito <i>et al.</i> (30) (CAPPA-2)	Gemcitabine 1,200 mg/m <sup>2</sup>	4 cycles	9 (32%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup>	4 cycles	10 (36%)
Pirker <i>et al.</i> (31,32)	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	187 (33%)
Gatzemeier <i>et al.</i> (33) (FLEX)	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> + cetuximab 250 mg/m <sup>2</sup> (starting dose 400 mg/m <sup>2</sup> )	6 cycles; cetuximab to PD	190 (34%)
Socinski <i>et al.</i> (34)	Nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles, optional to PD	229 (44%)
	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles, optional to PD	221 (42%)
Spigel <i>et al.</i> (35)	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6 day 1, every 21 days	6 cycles	57 (100%)
	Necitumumab 800 mg days 1,8 + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + carboplatin AUC 6 day 1, every 21 days	Up to 6 cycles; necitumumab to PD	110 (100%)
Tan <i>et al.</i> (36) (GLOB-3)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	64 (33.5%)
	Vinorelbine (IV 30 mg/m <sup>2</sup> ; oral 80 mg) + cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	65 (34.2%)
Thatcher <i>et al.</i> (14) (SQUIRE)	Gemcitabine 1,250 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Up to 6 cycles	548 (100%)
	Necitumumab 800 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1,250 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Up to 6 cycles; necitumumab to PD	545 (100%)
Treat <i>et al.</i> (37)	Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 5.5	6 cycles	67 (17.7%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	74 (19.6%)
	Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles	61 (16.1%)
Yoshioka <i>et al.</i> (38) (LETS Study)	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles	59 (20.9%)
	S-1 40 mg/day, days 1–14 + carboplatin AUC 5	6 cycles	55 (19.5%)

#### Qualität der Studien:

- Only 3 clinical trials included in the systematic literature review were categorized as low quality

#### Studienergebnisse:

##### • **OS (8 Studien)**

- All comparators, with the exception of carbo + S-1, were associated with a higher HR than neci + gem + cis. A very wide CrI for OS was observed in one study
- When including carbo + S-1, the probability of neci + gem + cis being the highest ranked treatment option was 22.0%, whereas the probability for carbo + S-1 was 45.2%. Neci + carbo + tax had a 17.3% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 9.8% probability, and all others had less than a 5% probability of being the highest ranked OS option.
- When excluding the carbo + S-1 regimen because this agent is not available beyond Asia and may not be a relevant comparator worldwide, neci + gem + cis had a 35.4% probability

of being ranked first for OS, neci + carbo + tax had a 30.8% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 18.5% probability, and nab-tax + carbo had a 10.8% probability.

- **PFS (9 Studien)**

- Neci + gem + cis demonstrated longer PFS compared with all other comparators.
- The probability of neci + gem + cis being the highest ranked for PFS in the HR analysis was 63.0%. Nab-tax + carbo had an 11.1% probability, carbo + S-1 had an 11.0% probability, and gem + docetaxel + vinorelbine had a 6.5% probability. All other comparators had less than a 5% probability of being the highest ranked
- When excluding carbo + S-1, neci + gem + cis had a 70.8% probability of being the highest ranked option for PFS, nab-tax + carbo had a 12.7% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 7.0% probability, and all other comparators had less than a 5% probability.

- **Adverse events and Quality of life**

- No analyses

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Results of this clinical-trial based network meta-analysis suggest that carboplatin plus S-1 and necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin may have OS benefits versus other regimens and that necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin may also have PFS benefits versus other comparators. However, these results should be interpreted with caution due to the limited number of studies, few of which focused exclusively on squamous NSCLC, the inability to adjust for covariates, and the wide credible intervals. Data were not available to conduct a network meta-analysis of either toxicity or QOL.

#### *Kommentare zum Review*

- The consistency assumption could not be explored because of the lack of closed loops in the network that included neci + gem + cis.
- Mutationsstatus unklar

---

#### **Chen JH et al., 2018 [4].**

Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non–small-cell lung cancer.

#### **Fragestellung**

(...) indirect comparison to compare the safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors, antiangiogenic therapy, and conventional chemotherapy.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with unresectable locally advanced or metastatic NSCLC either treatment-naive or first-line chemotherapy failure

Intervention/Komparator:

- anti-angiogenesis inhibitors, immunotherapy or chemotherapy as first-line therapy or subsequent therapy

Endpunkte:

- overall survival, progression free survival and all grade 3 to 5 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 16810 patients were included to conduct meta-analysis and indirect comparisons
- Eighteen trials were conducted as first line setting and nineteen trials were designed as subsequent therapy. Among the trials of first line setting, eighteen trials compared anti-angiogenetic agents or immune checkpoint inhibitors with doublet platinum-based treatment. In terms of the trials of subsequent therapy, seventeen trials compared anti-angiogenic agents or immune checkpoint inhibitors with docetaxel and two trials compared these newer treatments with pemetrexed.
- Nineteen anticancer agents were analyzed, including anti-angiogenetic agents (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, nintedanib, axitinib, sorafenib, vandetanib, and sunitinib), immune checkpoint inhibitors (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab and atezolizumab) and traditional chemotherapy (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and pemetrexed)

Qualität der Studien:

- The quality of the included RCTs were generally good with low risk of bias. The most common bias was the lack of blinding in about 38% of included trials with open-label designed. In the domain of other risk of bias, one trial by Wang Y. et al. was at high risk of bias due to single center design.

Studienergebnisse:

- Overall survival (OS):
  - The results of pairwise meta-analysis of direct comparisons of OS: In the first line setting, use of pembrolizumab significantly prolonged OS (HR: 0.60; 95%CI: 0.41–0.88; p = 0.010; heterogeneity: single trial). In the subsequent setting, the use of nivolumab (HR: 0.67; 95%CI: 0.55–0.82; p = 0.0001; heterogeneity: p = 0.24; I<sub>2</sub> = 27%), pembrolizumab (HR: 0.71; 95%CI: 0.58–0.87; p = 0.001; heterogeneity: single trial), atezolizumab (HR: 0.73; 95%CI: 0.63–0.84; p < 0.0001; heterogeneity: p = 1.00; I<sub>2</sub> = 0%) and ramucirumab plus docetaxel (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.98; p = 0.02; heterogeneity: p = 1.00; I<sub>2</sub> = 0%) showed significant OS benefit versus standard chemotherapy.

- Indirect comparison of OS: For the first line setting, both use of pembrolizumab alone (HR: 0.6; 95%CI: 0.4–0.91) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-base therapy (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.99) showed significant survival benefit as compared to doublet platinum therapy. Overall, anti-PD1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of pembrolizumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of axitinib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.41; 95%CI: 0.22–0.78), the combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.57; 95%CI: 0.36–0.89), and the combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.52; 95%CI: 0.28–0.96); it was also superior to the combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.58; 95%CI: 0.32–1.05) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, although these difference did not reach statistical significance. In addition, the use of pembrolizumab alone resulted in significant survival advantage when compared to nivolumab alone, regardless of PD-1/PD-L1 expression level (HR: 0.59; 95%CI: 0.36–0.97).
- PFS:
  - In the first line setting, statistically significant improvement of PFS were shown in the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.62; 95%CI: 0.47–0.82; p = 0.0009; heterogeneity: p = 0.0002; I<sup>2</sup> = 84%), the combination of pembrolizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.53; 95%CI: 0.31–0.91; p = 0.02; heterogeneity: single trial), and pembrolizumab alone (HR: 0.50; 95%CI: 0.37–0.68; p < 0.00001; heterogeneity: single trial) versus standard doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, statistically significant benefit of PFS were shown in the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.75; 95%CI: 0.67–0.84; p < 0.00001; heterogeneity: p = 0.65; I<sup>2</sup> = 0%), the combination of nintedanib and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.68–0.92; p = 0.002; heterogeneity: single trial), the combination of aflibercept and docetaxel (HR: 0.82; 95%CI: 0.72–0.94; p = 0.004; heterogeneity: single trial), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.78; 95%CI: 0.70–0.87; p < 0.00001; heterogeneity: p = 0.44; I<sup>2</sup> = 0%) versus docetaxel.
  - Indirect comparison: In the first line setting, pembrolizumab alone (HR: 0.5; 95%CI: 0.32–0.79) and combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.64; 95%CI: 0.52–0.78) showed significantly increased efficacy compared with doublet platinum-based therapy.
    - Overall, pembrolizumab showed increased efficacy compared with anti-angiogenic therapies, although statistical significance did not reach in some comparisons: pembrolizumab vs combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.54; 95%CI: 0.32–0.91), and pembrolizumab vs combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy.

- Toxicity:

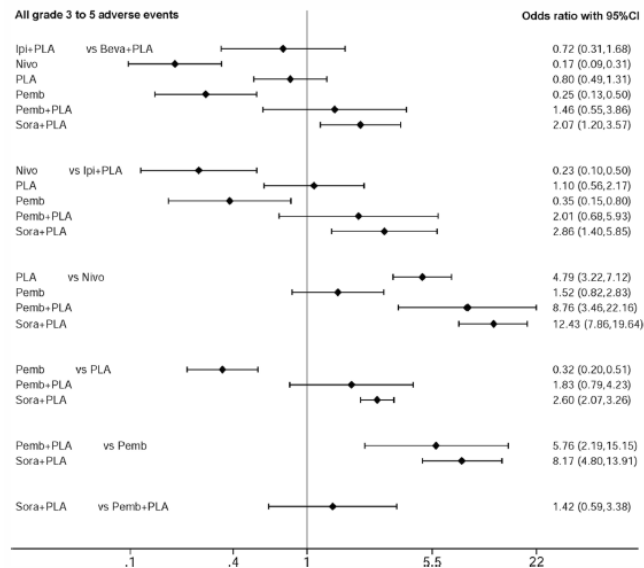


Figure 2. Forest plot of indirect comparison: all grade 3 to 5 adverse events in first line therapy. All individual regimens compared with reference treatment. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were given. Beva: bevacizumab; Ipi: ipilimumab; Nivo: nivolumab; Pemb: pembrolizumab; Sora: sorafenib; PLA: doublet platinum-based treatment.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, based on current evidence, our results revealed that pembrolizumab and nivolumab may be preferable first-line and subsequent treatment options, respectively, for patients with advanced NSCLC without target gene mutations. These findings enhance our understanding of the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced NSCLC.

### Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) bzw. EGFR Status.

---

### Han S et al., 2018 [21].

The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

### Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of Bevacizumab (Bev) used in combination with paclitaxel and carboplatin (PC), compared with PC alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

### Methodik

#### Population:

- patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

#### Intervention/Komparator:

- PC with or without Bev as a first-line therapy for patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

#### Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, toxicity, treatment related mortality

#### Recherche/Suchzeitraum:

- up to May 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs (1486 patients) that compared PC with or without Bev (dose: 15 mg/kg) for locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic (stage IV) NSCLC

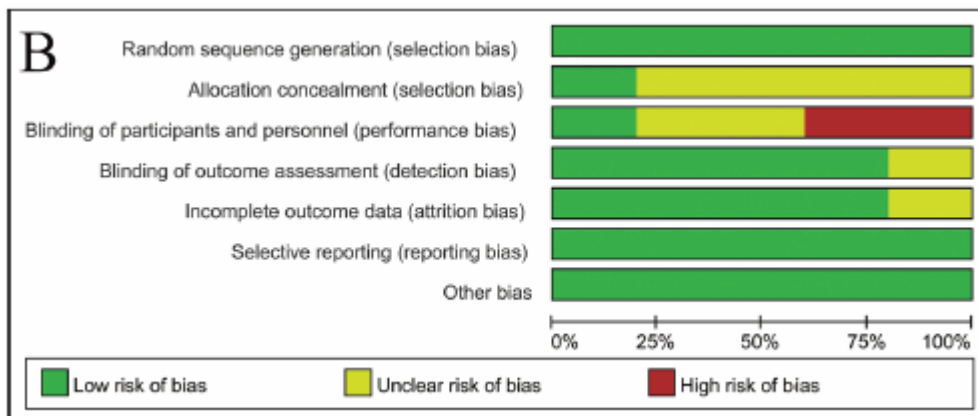
#### Charakteristika der Population:

**Table 1: Characteristics of RCTs included in the meta-analysis**

study	year	region	trial phase	participants	intervention and comparisons	patients enrolled	Histology	primary endpoint
Johnson	2004	USA	II	99	C:CP T:CP+BEV(7.5 mg/kg) T:CP+BEV(15 mg/kg)	32 32 35	adenocarcinoma, large cell carcinoma, squamous cell carcinoma, other	time to disease progression and tumor response rate
Sandler	2006	USA	III	878	C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg)	444 434	adenocarcinoma, large cell carcinoma, bronchoalveolar carcinoma, other	overall survival
Soria	2011	Europe	II	85	C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg)	41 44	adenocarcinoma, bronchoalveolar carcinoma, large cell carcinoma, other	objective response rate
Niho	2012	Japan	II	180	C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg)	59 121	adenocarcinoma, large cell carcinoma, other	progression-free survival
Zhou	2015	China	III	276	C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg)	138 138	adenocarcinoma, large cell carcinoma, mixed cell carcinoma	progression-free survival

#### Qualität der Studien:

- low risk of bias in most domains except for the allocation concealment and binding. Because the outcomes (such as PFS and OS) in cancer trials are objective and are not influenced by a lack of blinding, the risk of bias was considered acceptable.



### Studienergebnisse:

- Progression-free survival
  - PFS was prolonged in patients treated who were with PC plus Bev, compared with PC, with an estimated HR of 0.57 (random effects: 95% CI = 0.46–0.71,  $p < 0.01$ ;  $I^2 = 56%$ ,  $p = 0.06$ ).
- Overall survival:
  - The five included trials all reported OS. The HR for the OS favored Bev combined with PC (fixed effect: HR = 0.81; 95% CI = 0.71–0.92;  $p < 0.01$ ), without significant heterogeneity ( $I^2 = 0%$ ;  $p = 0.48$ ) among the trials, and HR was calculated using a fixed effects model. There was also no significant heterogeneity ( $I^2 = 15%$ ,  $P = 0.32$ ) with regarding the effect of Bev on the OS after excluding the study published by Johnson et al., which was the only study that included patients with squamous cell histology.
- Overall response rates:
  - The fixed-effects model evaluation ( $\chi^2 = 4.67$ ;  $p = 0.32$ ,  $I^2 = 14%$ ), including 1,486 patients, showed an increased response rate in the Bev plus PC versus the PC along group (RR = 2.06, 95% CI = 1.73–2.44).
- Toxicities and safety:
  - Bev showed a significant increase in treatment-related deaths in patients with NLCLC (fixed effect: RR = 2.96; 95% CI = 1.46–5.99;  $p = 0.003$ ).
  - According to the haematological toxicities (grade 3/4), the group that received PC plus Bev had higher rates of neutropenia (fixed effect: RR = 1.29; 95% CI = 1.12–1.49;  $p = 0.0006$ ). The proportions of febrile anemia, febrile neutropenia and thrombocytopenia were similar.
  - The non-haematologic toxicities were also more frequent for patients receiving PC plus Bev. These toxicities included haemoptysis (fixed effect: RR = 4.87; 95%CI = 1.13–20.90;  $p = 0.03$ ), hypertension (fixed effect: RR = 6.89; 95% CI = 3.21–14.79;  $p < 0.00001$ ), proteinuria (fixed effect: RR = 12.58; 95% CI = 2.61–60.57;  $p = 0.002$ ) and bleeding events (fixed effect: RR = 4.59; 95% CI = 1.78–11.80;  $p = 0.002$ ). There was no difference in the proportion of patients with thrombocytopenia.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis demonstrated that Bev significantly prolonged the PFS, OS and RR when combined with PC as first-line therapy in patients with non-squamous advanced NSCLC. This

combination caused more adverse events and slightly increased the risk of treatment-related death. Thus, Bev plus PC can be considered a good option for reasonably selected target patients. Importantly, the patient's own value, complicated diseases and expected toxicity profile should be considered before making a treatment decision.

#### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten bzw. EGFR Status).

---

#### **Zhao S et al., 2018 [47].**

Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to estimate the relative efficacy and tolerability of bevacizumab in combination with different platinumbased doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC), attempting to identify the most and least preferable regimen to be used with bevacizumab for this population

#### **Methodik**

##### Population:

- advanced NS-NSCLC patients (first-line setting)

##### Intervention/Komparator

- least two of the following treatments:
  - platinumbased doublets with and without bevacizumab for untreated advanced NS-NSCLC were classified into six categories, taxane–platinum chemotherapy (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum chemotherapy (Gem–Pt), pemetrexed–platinum chemotherapy (Pem–Pt), taxane–platinum plus bevacizumab (Taxane–Pt+B), gemcitabine–platinum plus bevacizumab (Gem–Pt+B) and pemetrexed–platinum plus bevacizumab (Pem–Pt+B)

##### Endpunkte:

- OS, PFS, SAE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases and ClinicalTrials.gov until the end of June 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Data of 8,548 patients from 18 randomized controlled trials (RCTs) receiving six treatments, including taxane–platinum (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum (Gem–Pt), pemetrexed–platinum (Pem–Pt), taxane–platinum+bevacizumab (Taxane–Pt+B), gemcitabine–platinum+bevacizumab (Gem–Pt+B) and pemetrexed–platinum+bevacizumab (Pem–Pt+B), were incorporated into the analyses

### Qualität der Studien:

- As for the risks of bias, one trial (Boutsikou et al.33) was rated with high overall risk of bias, as it had three rated with an unclear risk of bias. Among the remaining trials, eleven trials had two items and three trials had one item rated with unclear risk of bias.

### Studienergebnisse:

- Direct and indirect evidence of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were synthesized at the hazard ratio (HR) scale and evidence of objective response rate (ORR) and serious adverse events (SAE) were synthesized at the odds ratio (OR) scale.
- Taxane–Pt+B showed significant advantages in OS (HR=0.79,  $p < 0.001$ ), PFS (HR=0.54,  $p < 0.001$ ) and ORR (OR=2.7,  $p < 0.001$ ) over Taxane–Pt with comparable tolerability (OR53.1,  $p=0.08$ ).
- Gem–Pt+B showed no OS benefit compared to any other treatment.
- No significant differences were detected between Pem–Pt+B and Pem–Pt in four outcomes.
- In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt+B were ranked the first and second, respectively.

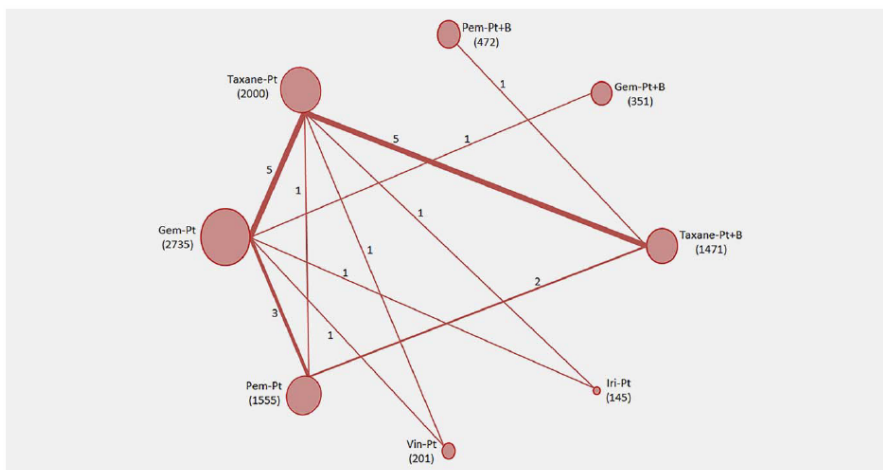


Figure 2. Network of all eligible trials assessing the six treatments in the first-line setting for advanced NS-NSCLC established for the Bayesian network meta-analysis. The size of the nodes is proportional to the number of patients (in parentheses) randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials (beside the line) comparing the connected treatments (nodes). Taxane–Pt + B, taxane–platinum plus bevacizumab; Gem–Pt + B, gemcitabine–platinum plus bevacizumab; Pem–Pt + B, pemetrexed–platinum plus bevacizumab; Taxane–Pt, taxane–platinum chemotherapy; Gem–Pt, gemcitabine–platinum chemotherapy; Pem–Pt, pemetrexed–platinum chemotherapy; Vin–Pt, vinorelbine–platinum chemotherapy; Iri–Pt, irinotecan–platinum chemotherapy. [Color figure can be viewed at

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, in the first-line treatment for advanced NS-NSCLC, Taxane–Pt and Gem–Pt are the most and least preferable regimens to be used with bevacizumab, respectively. Adding bevacizumab to Pem–Pt remains unjustified because it fails to improve efficacy or tolerability.

In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt+B are the best and second-best treatment for this population.

---

**Luo W et al., 2018 [33].**

Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

**Fragestellung**

We conducted a comprehensive meta-analysis to state the safety profile of PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC, and identify the exact incidence and relative risk (RR) of both summary and detailed AEs.

**Methodik**

Population:

- patients with lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- relevant symptoms (fatigue, anorexia, nausea, constipation diarrhea, and peripheral sensory neuropathy), hematologic AEs (neutropenia and anemia), and immune-related AEs (irAEs; rash, pruritus, colitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) elevations, and pneumonitis)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane library databases to May 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 4413 patients

## Charakteristika der Population:

**Table 1** Characteristics of studies included in the meta-analysis (PD-1/PD-L1 inhibitors vs. chemotherapy)

Reference	Author, year	Phase	Masking	Histology	Treatment arms	Number of patients available for analysis	Age in years (median)	Follow-up duration (months)	CTCAE version
1	Brahmer, 2015	III	Open-label	Squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	131 129	62 64	Minimum 11	4.0
2	Borghaei, 2015	III	Open-label	Non-squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	287 268	61 64	Minimum 13.2	4.0
3	Carbone, 2017	III	Open-label	NSCLC	Nivolumab Platinum-based chemotherapy	267 263	63 65	Median 13.5	4.0
4	Fehrenbacher, 2016	II	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	142 135	62 62	Median; 14.8 for Atezolizumab; 15.7 for Docetaxel	4.0
5	Rittmeyer, 2017	III	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	609 578	63 64	median 21	4.0
6*	Herbst, 2016 (1)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 2 mg/kg Docetaxel	339 309	63 62	Median 13.1	4.0
7*	Herbst, 2016 (2)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 10 mg/kg Docetaxel	343 309	63 62	Median 13.1	4.0
8	Reck, 2016	III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab Platinum-based chemotherapy	154 150	64.5 66	MEDIAN 11.2	4.0

\*Different cohorts with different dose of PD-1/PD-L1 inhibitors in the same trial

PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1, NSCLC non-small cell lung cancer, CTCAE the Common Terminology Criteria for Adverse Events version

## Qualität der Studien:

- Most of the included studies had a high risk of selection bias, performance bias, and detection bias due to their open-label design

## Studienergebnisse:

**Table 2** Incidence and RR of summary toxic events

Summary toxic events	Number of trials	Incidence (%; 95% CI)		Effect estimate		Heterogeneity	
		PD-1/PD-L1 inhibitor	Control	RR (95% CI)	P	P	I <sup>2</sup> (%)
Any all-grade AEs	8	66.20 (64.21; 68.14)	86.08 (84.54; 87.52)	0.77 (0.74; 0.80)	<0.0001	0.5215	0.0
Any high-grade AEs	8	14.26 (12.85; 15.77)	43.53 (41.42; 45.66)	0.32 (0.25; 0.41)	<0.0001	0.0001	76.2
Treatment discontinuation	8	5.94 (5.01; 6.99)	13.92 (12.48; 15.46)	0.44 (0.33; 0.59)	<0.0001	0.067	47.0
Toxic deaths	8	0.48 (0.24; 0.86)	1.12 (0.71; 1.66)	0.45 (0.23; 0.90)	0.0229	0.9858	0.0

AEs adverse events, RR relative risk, CI confidence interval, PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1

- Incidence and relative risk of toxic symptoms
  - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors had a significantly lower risk for five evaluated all-grade toxic symptoms when compared with chemotherapy: fatigue (18.75 vs. 30.83%; RR 0.61; 95% CI: 0.55–0.68; P < 0.0001), nausea (12.54 vs. 25.69%; RR 0.45; 95% CI: 0.31–0.65; P < 0.0001), constipation (6.34 vs. 8.08%; RR 0.49; 95% CI: 0.26–0.94; P = 0.031), diarrhea (10.61 vs. 19.85%; RR 0.51; 95% CI: 0.37–0.72; P < 0.0001), and peripheral sensory neuropathy (1.32 vs. 6.31%; RR 0.13; 95% CI: 0.05–0.34; P < 0.0001). The risk of four high-grade toxic symptoms was significantly lower from PD-1/PD-L1

inhibitors therapy than chemotherapy: fatigue (1.58 vs. 4.06%; RR 0.39; 95% CI: 0.27–0.57;  $P < 0.0001$ ), anorexia (0.35 vs. 1.26%; RR 0.30; 95% CI: 0.14–0.64;  $P = 0.0018$ ), diarrhea (0.75 vs. 1.77%; RR 0.44; 95% CI: 0.25–0.76;  $P = 0.0034$ ), and peripheral sensory neuropathy (0.00 vs. 0.61%; RR 0.10; 95% CI: 0.02–0.53;  $P = 0.0068$ ).

- Incidence and relative risk of hematologic toxicities
  - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors were at a significantly lower risk of all-grade neutropenia (0.70 vs. 18.68%; RR 0.03; 95% CI: 0.01–0.08;  $P < 0.0001$ ), thrombocytopenia (0.09 vs. 2.57%; RR 0.04; 95% CI: 0.01–0.16;  $P < 0.0001$ ), and anemia (5.59 vs. 23.26%; RR 0.19; 95% CI: 0.10–0.34;  $P < 0.0001$ ) when compared with chemotherapy. A significantly lower risk of high-grade neutropenia (0.13 vs. 14.53%; RR 0.02; 95% CI: 0.01–0.04;  $P < 0.0001$ ), thrombocytopenia (0.04 vs. 1.40%; RR 0.05; 95% CI: 0.01–0.25;  $P = 0.0003$ ), and anemia (1.01 vs. 6.03%; RR 0.17; 95% CI: 0.07–0.42;  $P = 0.0001$ ) was also observed in PD-1/PD-L1 inhibitors
- Incidence and relative risk of immune-related AEs
  - The most frequently reported all-grade irAEs from PD-1/ PD-L1 inhibitors therapy included rash (5.77%), hypothyroidism (4.89%), and pneumonitis (3.21%), while the most frequently observed high-grade irAE was pneumonitis (1.45%), ALT/AST elevations (0.57%) and colitis (0.40%). Compared to chemotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitors therapy was associated to a significantly increased risk of seven all-grade irAEs: rash (5.77 vs. 2.76%; RR 2.07; 95% CI: 1.54–2.80;  $P < 0.0001$ ), pruritus (2.16 vs. 0.51%; RR 4.15; 95% CI: 2.20–7.81;  $P < 0.0001$ ), colitis (0.70 vs. 0.00%; RR 5.44; 95% CI: 1.42–20.80;  $P = 0.013$ ), hypothyroidism (4.89 vs. 0.23%; RR 17.59; 95% CI: 7.74–39.98;  $P < 0.0001$ ), hyperthyroidism (2.11 vs. 0.37%; RR 5.27; 95% CI: 2.56–10.86;  $P < 0.0001$ ), ALT/AST elevations (1.85 vs. 0.89%; RR 2.15; 95% CI: 1.31–3.51;  $P = 0.002$ ), and pneumonitis (3.21 vs. 0.65%; RR 3.83; 95% CI: 2.20–6.68;  $P < 0.0001$ ). There was also a small, but significantly increased risk of high-grade pneumonitis from PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy (1.45 vs. 0.19%; RR 3.78; 95% CI: 1.43–10.03;  $P = 0.007$ )

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis has demonstrated that PD-1/PD-L1 inhibitors are generally safer and better tolerated than chemotherapy for patients with NSCLC with regard to summary toxic events, detailed toxic symptoms and hematologic toxicities. However, PD-1/PD-L1 inhibitors can generate a unique spectrum of irAEs, and several of them can be severe and even life-threatening. Clinicians should be aware of the risk of these AEs, as they may have a potentially negative impact on the patients' quality of life and survival outcome.

---

### Zhou Y et al., 2018 [48].

Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis

#### Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Shen K et al., 2018 [42].** Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis

## Fragestellung

We performed a meta-analysis of randomized trials that compared PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy with chemotherapy in first line of treatment for advanced NSCLC.

## Methodik

### Population:

- patients with advanced NSCLC.

### Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab)

### Komparator:

- chemotherapy

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials to June 10, 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs with 3144 patients

### Charakteristika der Population:

**Table 1** Characteristics of Patients Comparing IO-Chemotherapy with Chemotherapy in Included Trials

Source	PD-(L)1 Drug <sup>b</sup>	Histology	No. of patients <sup>a</sup>		Median age (years) <sup>a</sup>	Male (%) <sup>a</sup>	Performance status <sup>a</sup>		PD-L1 subgroups <sup>a</sup>		
			ITT	As treated			ECOG 0 (%)	ECOG 1 (%)	<1% (%)	1–49% (%)	≥50% (%)
KEYNOTE-189 2018 [6]	Pembrolizumab	nonsquamous	410 vs 206	405 vs 202	65 vs 64	62 vs 53	45 vs 39	54 vs 61	31 vs 31	31 vs 28	32 vs 34
IMpower150 2018 [15]	Atezolizumab	nonsquamous	400 vs 400	393 vs 394	63 vs 63	60 vs 60	39 vs 43	60 vs 57	47 vs 50	33 vs 31	20 vs 19
KEYNOTE-021 2016 [5], 2018 [20]	Pembrolizumab	nonsquamous	60 vs 63	59 vs 62	63 vs 63	37 vs 41	40 vs 46	58 vs 54	35 vs 37	32 vs 37	33 vs 27
KEYNOTE-407 2018	Pembrolizumab	squamous	278 vs 281	278 vs 280	65 vs 65	79 vs 84	26 vs 32	74 vs 68	34 vs 35	37 vs 37	26 vs 26
IMpower131 2018 [17]	Atezolizumab	squamous	343 vs 340	334 vs 334	65 vs 65	81 vs 82	34 vs 32	66 vs 68	47 vs 50	38 vs 36	15 vs 14
CheckMate 227 2018 [18]	Nivolumab	squamous and nonsquamous	177 vs 186	172 vs 185	64 vs 64	73 vs 67	33 vs 31	66 vs 68	100 vs 100	0 vs 0	0 vs 0

<sup>a</sup>Data presented as "IO-chemotherapy group vs chemotherapy group"

<sup>b</sup>Pembrolizumab (200 mg, Q3W), Atezolizumab (1200 mg, Q3W), Nivolumab (360 mg, Q3W)

Abbreviation: IO immuno-oncology, ITT intention-to-treat

Qualität der Studien:

- All the trials were well designed and reported. The main source of bias was that data in three trials (CheckMate 227, KEYNOTE-407, and Impower131) could only be retrieved from conference presentations. For one trial OS was not reported yet (selective reporting).

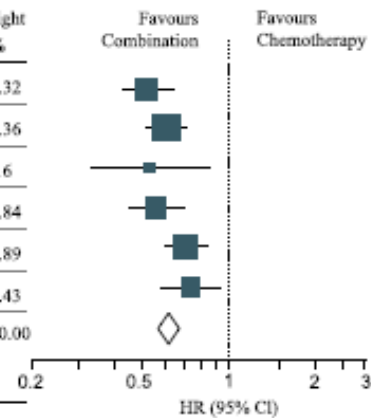
Studienergebnisse:

- PFS, OS, ORR

**A** Progression-Free Survival

Source	No. of patients		HR (95%CI)	Weight %
	Combination	Chemotherapy		
KEYNOTE-189, 2018	410	206	0.52 (0.43-0.64)	18.32
IMpower150, 2018	400	400	0.61 (0.52-0.72)	27.36
KEYNOTE- 021, 2016 and 2018	60	63	0.53 (0.33-0.86)	3.16
KEYNOTE-407, 2018	278	281	0.56 (0.45-0.70)	14.84
IMpower131, 2018	343	340	0.71 (0.60-0.85)	23.89
CheckMate 227, 2018	177	186	0.74 (0.58-0.94)	12.43
<b>Overall</b>	1668	1476	0.62 (0.57-0.67)	100.00

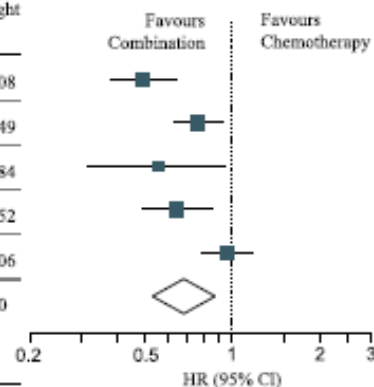
Heterogeneity:  $\chi^2 = 8.66, P = .123; I^2 = 42.3\%$   
Test for overall effect:  $z = 11.06 (P < .001)$



**B** Overall Survival

Source	No. of patients		HR (95%CI)	Weight %
	Combination	Chemotherapy		
KEYNOTE-189, 2018	410	206	0.49 (0.38-0.64)	21.08
IMpower150, 2018	400	400	0.76 (0.63-0.93)	23.49
KEYNOTE-021, 2016 and 2018	60	63	0.56 (0.32-0.95)	11.84
KEYNOTE-407, 2018	278	281	0.64 (0.49-0.85)	20.52
IMpower131, 2018	343	340	0.96 (0.78-1.18)	23.06
<b>Overall</b>	1491	1290	0.68 (0.53-0.87)	100

Heterogeneity:  $\chi^2 = 17.81, P = .001; I^2 = 77.3\%$   
Test for overall effect:  $z = 3.04 (P = .002)$



**C** Objective Response Rate

Source	No. of patients				RR (95%CI)	Weight %
	Combination		Chemotherapy			
	Events	Total	Events	Total		
KEYNOTE-189, 2018	195	410	39	206	2.51 (1.86-3.39)	14.92
IMpower150, 2018	226	356	161	336	1.32 (1.15-1.51)	20.98
KEYNOTE- 021, 2016 and 2018	34	60	19	63	1.88 (1.21-2.91)	10.63
KEYNOTE-407, 2018	161	278	108	281	1.51 (1.26-1.80)	19.50
IMpower131, 2018	169	343	140	340	1.20 (1.01-1.41)	19.95
CheckMate 227, 2018	65	177	43	186	1.59 (1.15-2.20)	14.02
<b>Overall</b>	850	1668	1476	1668	1.56 (1.29-1.89)	100.00

Heterogeneity:  $\chi^2 = 22.36, P < .001; I^2 = 77.6\%$   
Test for overall effect:  $z = 4.52 (P < .001)$

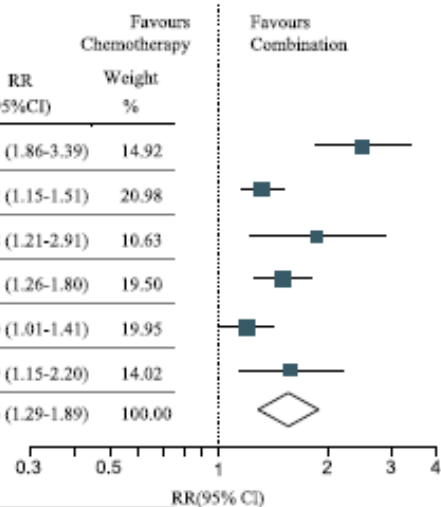


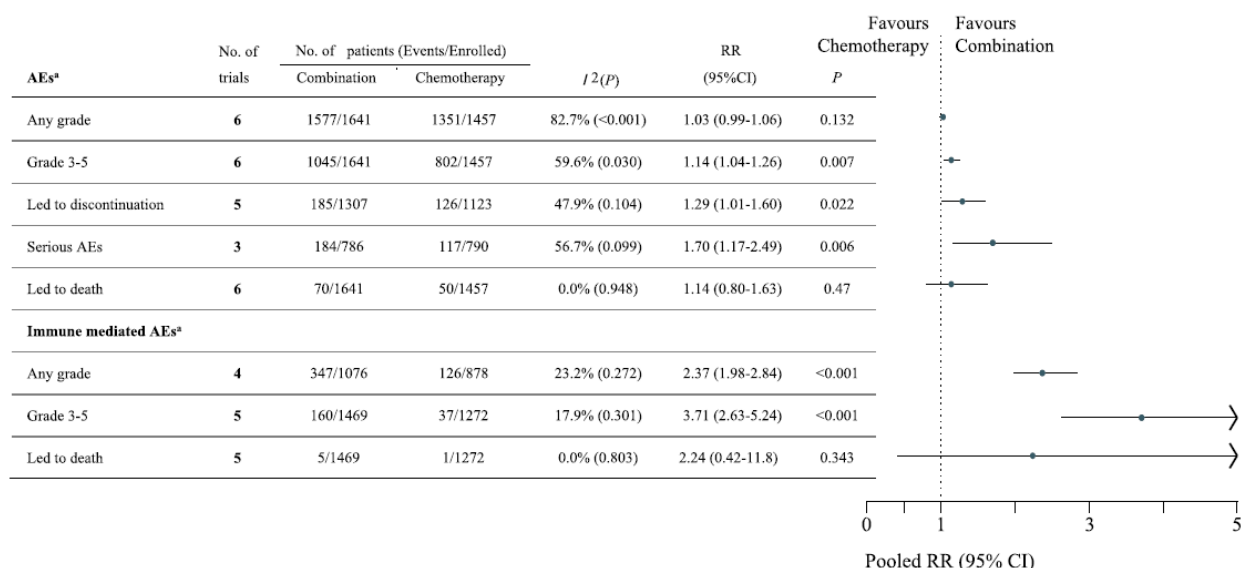
Fig. 1 Forest plot of hazard ratios and risk ratios comparing (a) progression-free survival, (b) overall survival, and (c) objective response rate in patients who received IO-Chemotherapy vs Chemotherapy alone. Squares represent study-specific effect

size (HR or RR). The area of square is inversely proportional to the standard error of the study (and therefore indirectly to the sample size) and larger area indicates greater weight in the calculation of the pooled effect size. The horizontal line crossing the square represents the 95% CI. The diamonds represent the estimated overall effect, based on the meta-analysis. HR, hazard ratio; RR, relative risk; CI, confidence interval

- Subgroup Analysis

- PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy led to statistically longer PFS across all tested subgroups of PD-L1 expression level, including those with a PD-L1 TPS of less than 1% (HR, 0.76; 95% CI, 0.67–0.86;  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .952$ ), a score of 1 to 49% (HR, 0.60; 95% CI, 0.51–0.71;  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .635$ ), and a score of at least 50% (HR, 0.38; 95% CI, 0.31–0.47;  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .928$ ). The magnitude of PFS benefit was significantly different among subgroups of PD-L1 TPS ( $P < .001$ ).
- For patients in whom the PD-L1 TPS was less than 1%, the pooled HR for OS was 0.76 (95% CI, 0.64–0.91;  $P = .002$ ; heterogeneity,  $P = .378$ ), compared with the HR of 0.78 (95% CI, 0.51–1.19;  $P = .244$ ; heterogeneity,  $P = .050$ ) in those with a score of 1 to 49% and 0.57 (95% CI, 0.44–0.73;  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .487$ ) in those with a score of 50% or greater. The difference of OS benefit across PD-L1 subgroups obtained a near-significant trend ( $P = .057$ ).
- The response rate was the highest in patients with a PD-L1 TPS of at least 50% (RR, 1.95; 95% CI 1.34–2.82;  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .093$ ). In the subgroup with a score between 1 and 49%, the pooled RR was 1.39 (95% CI 0.98–1.96;  $P = .062$ ; heterogeneity,  $P = .079$ ). In the subgroup with a score of less than 1%, the pooled RR was 1.54 (95% CI 1.16–2.05;  $P = .003$ ; heterogeneity,  $P = .064$ ). There was no significant interaction between treatment effect in terms of ORR and PD-L1 expression level ( $P = .232$ ).

- Adverse Events



**Fig. 4** Forest plot of risk ratios comparing treatment-related adverse events in patients who received IO-Chemotherapy vs Chemotherapy alone. The horizontal line crossing the dot represents the 95%CI of the pooled risk ratio in each subgroup-analysis. No. of trials refers to the number of trials included in each subgroup-analysis.  $I^2(P)$  shows the heterogeneity in each subgroup meta-analysis. \*Data provided in KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407 were all-cause adverse events, regardless of attribution to any treatment. CI, confidence interval; RR, risk ratio; AEs, adverse events; IO, Immuno-oncology

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy, compared with chemotherapy, significantly prolonged PFS and OS in first-line of treatment for advanced NSCLC, irrespective

of PD-L1 expression level. Future studies are needed to explore reliable predictors of treatment efficacy and to determine which chemotherapeutic modality will improve patient's survival in combination with PD-1/PD-L1 inhibitor. Finally, the trade-off between benefits and risk of side effects as well as treatment costs should be considered in clinical practice.

#### *Kommentare zum Review*

- Keine Ergebnisdarstellung für die einzelnen Arzneimittel.

---

#### **Khan M et al., 2018 [25].**

Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer A meta-analysis of randomized controlled trials.

#### Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Peng TR & Wu TW, 2019 [41].** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

#### **Fragestellung**

to gather and analyze the available evidence (Evidence level I; Randomized Controlled Trials) comparing efficacy and safety of anti-programmed cell death-1 (PD1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) therapies and chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

#### **Methodik**

##### Population:

- Advanced non-small cell lung cancer.

##### Intervention/Komparator:

- comparing the anti-PD1/PD-L1 therapies with chemotherapy

##### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- until December 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (n=3867)

### Qualität der Studien:

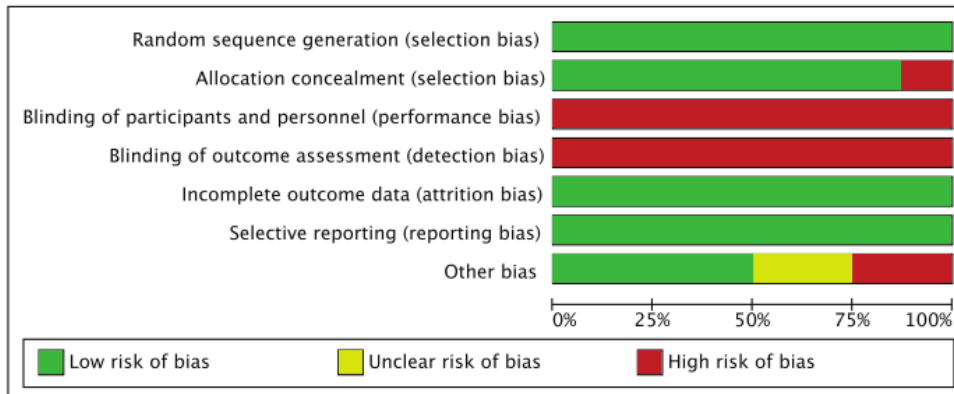


Figure 2. Risk of bias graph. +: low risk of bias; -: high risk of bias; ?: unclear risk of bias.

### Studienergebnisse:

- Anti-PD1/PD-L1 therapies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) resulted in better OS (HR 0.72 [95% confidence interval [CI] 0.63, 0.82; P<.00001]), PFS (HR 0.84 [95% CI 0.72, 0.97; P<.02]), and ORR (odds ratio [OR] 1.52 [95% CI 1.08, 2.14; P<.02]) in comparison to chemotherapy in advanced NSCLC.
- Improved safety was observed with anti-PD1/PD-L1 therapies (OR 0.31 [95%CI 0.26, 0.38; P<.00001]).
- Subgroup analysis: While ECOG PS 1, squamous cell type, current/former smoker, EGFRwild type, KRAS mutant, and absent CNS metastases subgroups were associated with better overall survival. Male sex, ECOG PS 1, never smoker, KRAS wild type and absent CNS metastases subgroups were associated with better PFS. Histology types showed no association to PFS while EGFR mutant as well as wild type was associated with significant PFS.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Anti-PD1/PD-L1 therapies represent better choice over chemotherapy in advance NSCLC. Immune response associated with PD1 pathway inhibition in NSCLC is more complex and could not be fully explained only by PD-L1 tumor expression and hence further investigations are warranted to identify more biomarkers. Proper selection of patients is recommended in order to derive full advantage of these agents. Further studies are needed to prove efficacy of these agents in first line treatment.

### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

---

### **Chen S, Hu B und Li H, 2018 [6].**

A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer.

## Fragestellung

The purpose of this meta-analysis was to systematically evaluate the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced NSCLC.

## Methodik

### Population:

- advanced NSCLC

### Intervention:

- Nivolumab plus chemotherapy

### Komparator:

- Chemotherapy

### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, and SAE

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases were searched up to June 2017

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs with 1,395 patients

### Charakteristika der Population:

**Table 1** The primary characteristics of the eligible studies in more detail

Study	Year	Trial name	Trial phase	Stage	Histology	PD-L1 tumor expression level	Study arm (N)	Comparative arm (N)
Brahmer et al <sup>15</sup>	2015	CheckMate 017	3	IIIb/IV	Squamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=135)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks (n=137)
Borghaei et al <sup>14</sup>	2015	CheckMate 057	3	IIIb/IV	Nonsquamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=292)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks (n=290)
Carbone et al <sup>16</sup>	2017	CheckMate 026	3	IV or recurrent	Squamous and nonsquamous	≥1% and ≥5%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=271)	Investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy (n=270)

### Qualität der Studien:

- All included studies were based on moderate- to high-quality evidence.

### Studienergebnisse:

- PFS: nivolumab did not lead to PFS benefit (odds ratio [OR]: 0.88, 95% CI: 0.64–1.20, P=0.41) compared with chemotherapy
- OS: The pooled data showed that nivolumab plus chemotherapy did not improve OS (OR: 0.77, 95% CI: 0.57–1.03, P=0.08) over chemotherapy (random effects model because of high heterogeneity)

- ORR: Pooling ORR data did not improve efficacy for nivolumab (OR: 1.40, 95% CI: 0.66–2.96, P=0.39).
- SAE: Results showed much worse (grade 3–5 adverse events) SAEs in the nivolumab group than in the chemotherapy group (OR: 0.13, 95% CI: 0.09–0.17, P<0.00001)
- Subgroup Analysis:
  - patients with tumor PD-L1 expression levels  $\geq 5\%$  demonstrated that nivolumab therapy did not prolong PFS (OR: 0.84, 95% CI: 0.70–1.00, P=0.05) or OS (OR: 0.63, 95% CI: 0.34–1.15, P=0.13)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, nivolumab monotherapy for patients with advanced NSCLC was generally well tolerated, with promising antitumor activity and a manageable safety profile. More RCTs with larger sample sizes are needed to detect relevant biomarkers that have sufficient sensitivity and specificity to predict patient populations that would most benefit from nivolumab, in particular those patients with pretreated and advanced NSCLC.

### *Kommentare zum Review*

- Die Interpretation der SAEs grad 3-4 zum Nachteil von Nivolumab ist nicht nachvollziehbar, da der OR Schätzer auf geringere SAEs in den Nivolumab Behandlungsgruppen hinweist.

---

### **Xiao HQ et al., 2016 [46].**

Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

### **Fragestellung**

To assess the efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) through a trial-level meta-analysis.

### **Methodik**

#### Population:

- chemotherapy-naïve advanced nonsquamous NSCLC patients

#### Intervention:

- pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy

#### Komparator:

- platinum plus other first-line chemotherapy

#### Endpunkte:

- ORR, PFS; OS

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2,551 patients with advanced nonsquamous NSCLC from 10 trials

#### Charakteristika der Population:

**Table 1** Baseline characteristics of ten trials included for meta-analysis

Source	Country	Chemotherapy regimen	Patients enrolled	Median age (years)	Median OS (months)	Median PFS (months)	ORR (%)
Scagliotti et al <sup>8</sup>	Multicenter	Pemetrexed + cisplatin	618	NR	11.8	5.3	NR
		Gemcitabine + cisplatin	614	NR	10.4	4.7	NR
Gronberg et al <sup>10</sup>	Multicenter	Pemetrexed + carboplatin	162	64	7.8	NR	NR
		Gemcitabine + carboplatin	167	66	7.5	NR	NR
Rodrigues-Pereira et al <sup>20</sup>	Multicenter	Pemetrexed + carboplatin	106	60.1	14.9	5.8	36
		Docetaxel + carboplatin	105	58.9	14.7	6	NR
Kim et al <sup>4</sup>	Japan	Pemetrexed + carboplatin	49	63	24.3	7.9	51
Kawano et al <sup>15</sup>	Japan	Pemetrexed + cisplatin	50	60	22.2	4.3	44.00
Zhang et al <sup>21</sup>	People's Republic of China	Pemetrexed + platinum	105	54	16.69	NR	NR
		Gemcitabine + platinum	100	55	16.66	NR	NR
Belani et al <sup>16</sup>	USA	Pemetrexed + cisplatin	57	59	15.9	7.1	26
Kanazawa et al <sup>17</sup>	Japan	Pemetrexed + carboplatin	41	63	16.2	4.7	37
Yu et al <sup>18</sup>	People's Republic of China	Pemetrexed + platinum	59	54.9	20.8	7	28
Paz-Ares et al <sup>19</sup>	Multicenter	Pemetrexed + cisplatin	318	60	11.5	5.6	32.08

Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate; NR, not reported.

### Qualität der Studien:

- The quality of four RCTs was approximately assessed according to Jadad scale. Four of the included trials did not mention the blinding of allocation clearly in the randomization process and thus had Jadad scores of 3.

### Studienergebnisse:

- All of the four RCTs reported OS data. The pooled results demonstrated that PPC significantly improved OS in comparison with other platinum-based doublet chemotherapy treatments (0.86, 95% CI: 0.77–0.97,  $P=0.01$ ) using a fixed-effects model ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.65$ ).

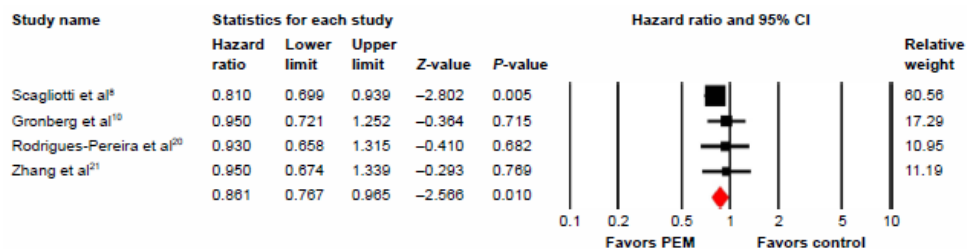


Abbildung 1: Fixed-effects model of HR (95% CI) of OS associated with PEM plus platinum versus other platinum-based chemotherapy.

- Two of four RCTs reported PFS data. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that PPC tends to improve PFS by giving HR 0.90(not significant), compared with other platinum-based doublet chemotherapy in advanced nonsquamous NSCLC patients. There was no significant heterogeneity between trials ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.95$ ), and the pooled HR for PFS was performed by using fixed-effects model.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, pemetrexed plus platinum doublet regimen is an efficacious treatment for advanced nonsquamous NSCLC patients. Our findings support the use of pemetrexed plus platinum doublet regimens as first-line treatment in advanced nonsquamous NSCLC patients because of its potential survival benefits. Further investigation of this regimen as first-line treatment in nonsquamous NSCLC patients is still warranted.

#### *Kommentare zum Review*

- In den SR wurden auch Beobachtungsstudien eingeschlossen. Daher wurden ausschließlich die Ergebnisse der RCTs extrahiert.

#### *Kommentare zum Review*

- heterogeneity across included trials

---

### **Dafni U et al., 2019 [8].**

Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to summarize and compare in a systematic way, through a Network Meta-Analysis (NMA), all the available to date published information on the efficacy of ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy, as first-line treatment for advanced/metastatic NSCLC patients, with wild-type ALK and EGFR.

#### **Methodik**

##### Population:

- untreated/chemotherapy-naive advanced/metastatic NSCLC patients

##### Intervention/Komparator:

- ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy

##### Endpunkte:

- PFS, OS, Toxicity

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Until April-2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of seven distinct published articles and eight presentations were identified as eligible to be included in our analysis. These 15 articles/presentations correspond to 12 clinical trials, further confirmed as eligible (SP).
- Total 9,236 NSCLC patients

### Charakteristika der Population:

- Siehe auch Anhang!
- In 11 studies, the control arm was chemotherapy-alone (3 placebocontrolled) with only one study adding bevacizumab in both the experimental and control arm (IM150). ICI-monotherapy was tested in four studies (pembrolizumab:two, nivolumab:one, durvalumab:one), and in combination with chemotherapy in eight (pembrolizumab: two; nivolumab:one; ipilimumab:one; atezolizumab: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 $\geq$ 50% Cohort. : The OS-NMA for PD-L1-high patients is based on eight trials evaluating six experimental treatments with 1,113 patients, and 917 patients in the control arm of chemotherapy-alone. Pembrolizumab-alone and its combination with chemotherapy are significantly better treatments than chemotherapy-alone (HR=0.67 [0.56-0.80] and HR=0.49 [0.35-0.67], respectively). These treatments do not display a significantly different OS between them or compared to the combination of atezolizumab and chemotherapy, the third preferred treatment according to the overall OS NMA.
  - PD-L1 < 1% Cohort: The NMA OS analysis for PD-L1-negative patients is based on five trials evaluating four experimental treatments (N=1325). Available immature OS information, from the non-significant interim analysis of IM131 is used for atezolizumab/chemotherapy along with the final OS data from IM130. Both combinations of pembrolizumab and atezolizumab with chemotherapy display a significant benefit over chemotherapy-alone (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 $\leq$ 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 $\geq$ 3 AE is detected between pembrolizumab/chemotherapy and chemotherapy-alone while a significant increase is observed with atezolizumab/chemotherapy (both any-cause and treatment-related AEs) and ipilimumab/chemotherapy (treatment-related AEs). For the ABC combination no significant increase is detected versus bevacizumab/chemotherapy.
  - In the two ICI-combinations, a non-significant decrease in treatment-related severe AEs is detected for nivolumab/ipilimumab, while for durvalumab/tremelimumab this decrease is significant compared to chemotherapy-alone. Similarly, all ICImonotherapies of either pembrolizumab, nivolumab, or durvalumab exhibit significantly lower incidence of treatment-related severe AEs compared to chemotherapy.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

A very strong message comes from this systematic review and NMA of ICI treatments as first-line, demonstrating the evidence-based definition of new standards of care for advanced

NSCLC. First, chemotherapy is clearly inferior of any ICI and chemotherapy combination. Second, in ICI treatment combinations a backbone of chemotherapy is preferred than another ICI. The addition of chemotherapy to ICIs has enhanced the treatment efficacy as first-line treatment for advanced NSCLC patients. The NMA, subject to the limitations described, consistently suggests as preferred treatments, the combination of pembrolizumab/chemotherapy and of atezolizumab/chemotherapy without or with bevacizumab (ABC: only OS available in non-squamous patients in the overall cohort). Pembrolizumab-monotherapy benefit in high-PDL1 is also confirmed, inferior to pembrolizumab/chemotherapy for PFS but not different for OS in this specific subgroup of patients.

#### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Addeo A et al. 2019 [1] & Liu T et al. 2019 [31].

---

#### **Zhou Y et al., 2019 [49].**

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 <sup>a</sup> (m)	HR for PFS	OS <sup>a</sup> (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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> Q3W) or carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> Q3W) or nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> Q3W) or carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> Q3W) or paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> Q3W) or Gemcitabine (1250 mg/m <sup>2</sup> d1,β of Q3W)	154	151	70	45	10.3 vs. 6.0	0.50 (0.37–0.68)	30.0 vs. 14.2	0.63 (0.47–0.86)	25.2
KEYNOTE-042 2018	squamous and nonsquamous	Pem vs. Chemo	AC or PC 1) carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> Q3W) or paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> 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

<sup>a</sup>Data presented as "Pem/Pem + Chemo vs. Chemo"

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

## Qualität der Studien:

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

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

## Studienergebnisse:

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

(HRpem/chemo, 0.67; 95% CI 0.56–0.80;  $z = 4.57$ ,  $P < 0.001$ ) significantly decreased the risk of death compared with chemotherapy.

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

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

#### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Kim R et al. 2019 [26] & Liu Y et al. 2019 [32].
- Unklar Anteil metastasierte Patienten

### 3.4 Leitlinien

---

#### National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [37].

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**

#### 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 [38] and pembrolizumab combination [39](...)

#### 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. [36]

#### 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 [39] and pemetrexed with cisplatin or offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy.

## **Squamous non-small-cell lung cancer**

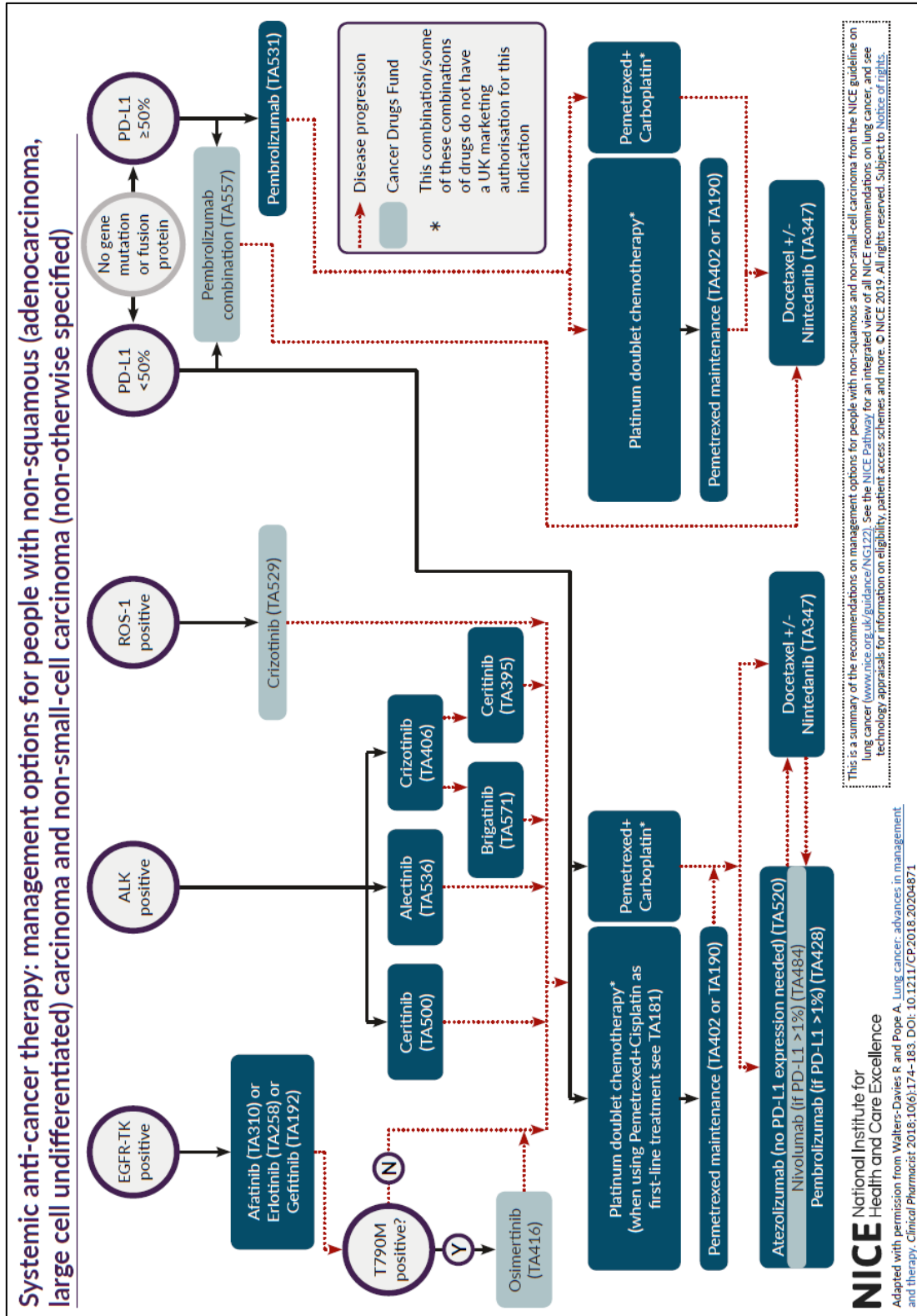
PDL1 $\geq$ 50%

- 1.4.50 For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at or above 50%:
  - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab [38]

PDL1<50%

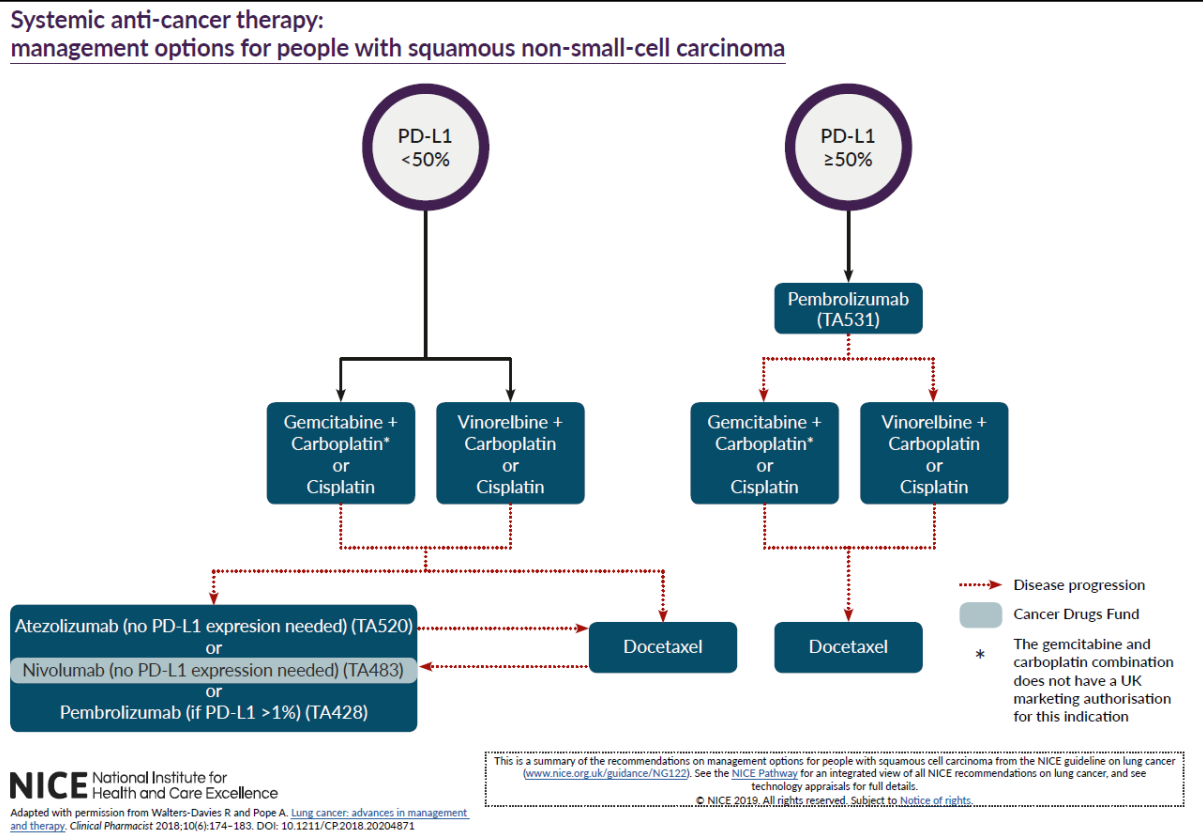
- 1.4.51 For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 below 50%:
  - for initial treatment, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin or carboplatin.

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



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

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



## Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [28].

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

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [27].

### Fragestellung

Von der Steuergruppe wurden für die Aktualisierung der Leitlinie die folgenden Themen priorisiert:

- ...
- Therapie des NSCLC im Stadium IV
- ...

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Originalversion von 2010

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

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

Recherche/Suchzeitraum:

- 1. Aktualisierung für den Zeitraum 2013-2018

LoE

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

GoR

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

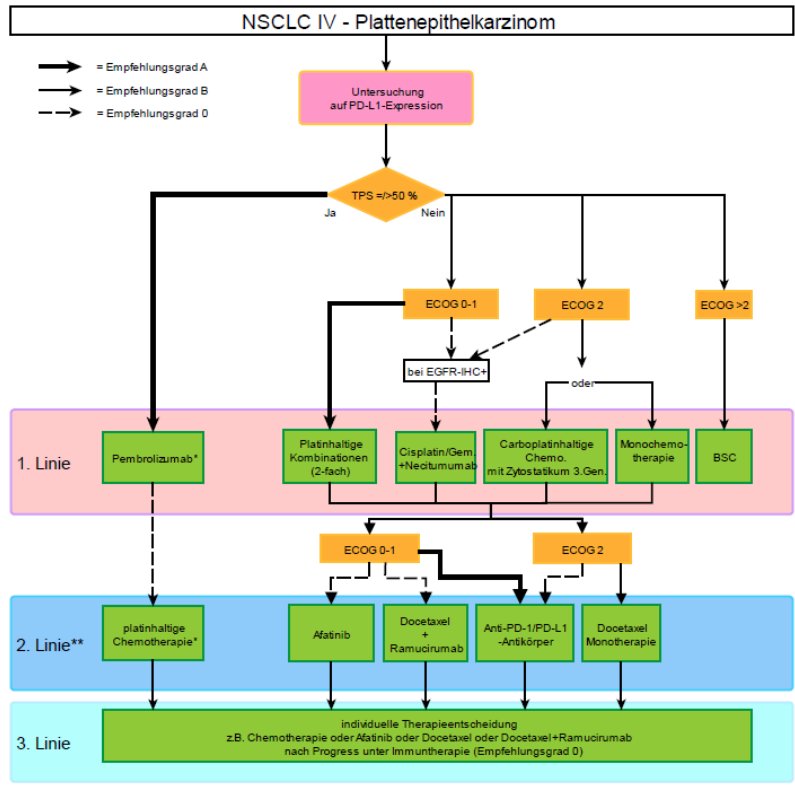
Sonstige methodische Hinweise (Zitat aus dem Leitlinienreport):

Unter dem Stichwort „Personalisierte Therapie“ oder „Stratifizierende Therapie“ hatten sich die Prinzipien insbesondere der Chemotherapie im metastasierten Stadium tiefgreifend geändert. Dieses galt in 2013 insbesondere für die Erstlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EGFR-Mutation sowie für die Zweitlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EML4-ALK-Translokation. Ein weiterer Aspekt der Chemotherapie im metastasierten Stadium des NSCLC mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen war die sog. Erhaltungstherapie: nach Abschluss der Erstlinienchemotherapie kann durch die sich sofort anschließende Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib oder dem Zytostatikum Pemetrexed eine Verlängerung des Progressionfreien Überlebens (PSF) – allerdings nicht der Gesamtüberlebenszeit – erreicht werden.

Im Zuge des Aktualisierungsprozesses wurde weitere neue Arzneimittel für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen. Dies machte weitere Diskussionen der Therapieempfehlungen notwendig.

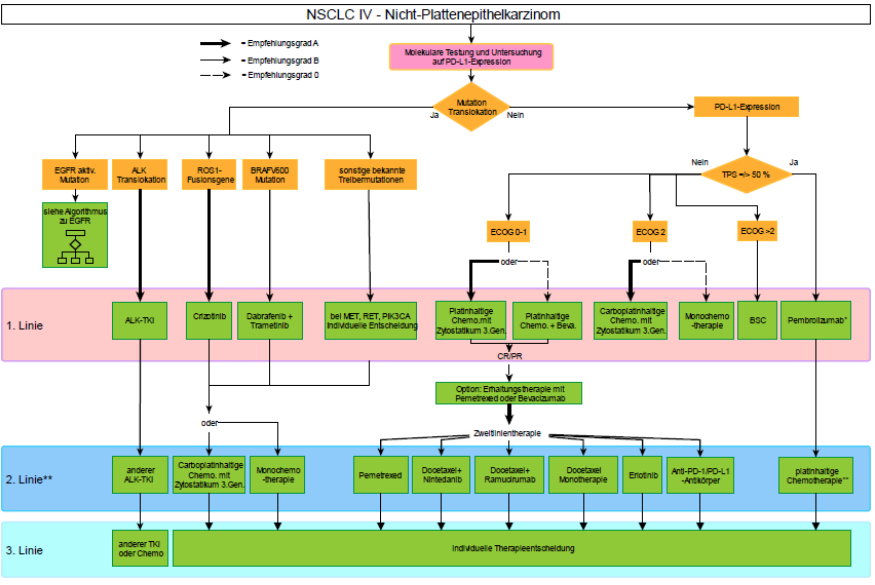
## Empfehlungen

### Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



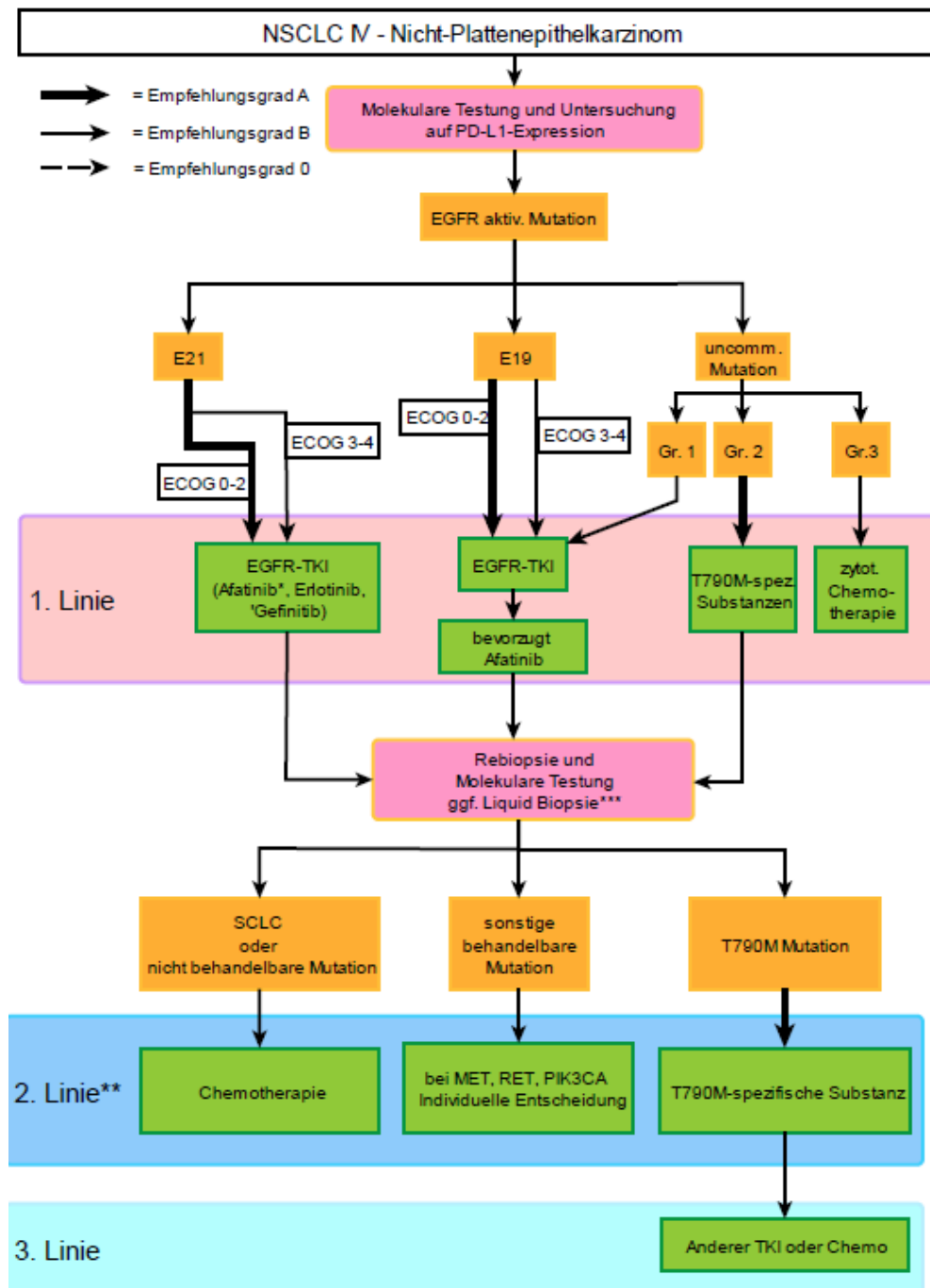
Legende:  
 \* Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien einer Erstlinien-Chemotherapie  
 \*\* Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.  
 BSC Best Supportiv Care

### Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



Legende:  
 \* Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien einer Erstlinien-Chemotherapie  
 \*\* Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.  
 BSC Best Supportiv Care  
 CR komplette Remission  
 PR partielle Remission

Abbildung 14: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms mit EGFR aktivierenden Mutationen im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



Legende:

\* Afatinib zeigte in einer Phase-II-Studie eine signifikant erhöhte ORR gegenüber Gefitinib (Lux-7-Studie)

\*\* Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführte Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen

\*\*\* Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann.

Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und negativer Biopsie in Bezug auf T790M.

Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und wenn eine Gewebe-Rebiopsie nicht zur Verfügung steht.

### Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$

8.6.2.1. Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$		
8.66.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Therapie-naiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [773]	
	Konsensstärke:	

8.6.2.2. Patienten mit PD-L1-Expression von $<50\%$ und ECOG 0-1		
8.67.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Literatur: [774-783]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.68.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	In der Erstlinienchemotherapie sollen 4-6 Zyklen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Literatur : [784][660][659]	
	Konsensstärke: 80%	

8.69.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [770, 787-791]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.70.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Necitumumab angeboten werden.  Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [798-800]	
	Konsensstärke: 96 %	

#### Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 2

8.71.	Evidenzbasiertes Statement	2018
Level of Evidence <b>1a</b>	Auch beim NSCLC ECOG 2 sind die Therapieziele der palliativen (nicht kurativen) Therapie (ohne therapierbare Mutationen/Translokationen) Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumoransprechen und Überlebensverlängerung). Diese Therapieziele können mit einer palliativen Chemotherapie, zusätzlich zu best supportive care erreicht werden.	
	Quellen :[804, 805]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.72.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z.B. Carbo/Pacli oder Carbo/Pem angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen : [804]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.73.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

### Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

8.105.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [880]	
Konsensstärke: 100 %		

### Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation

8.107.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [880]	
Konsensstärke: 100 %		

### Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

Neben den aktivierenden EGFR-Mutationen, ALK- sowie ROS1-Fusionen und und BRAF V600-Mutationen gibt es weitere zielgerichtet behandelbare Treibermutationen beim NSCLC. Die Evidenz ist hier jedoch noch nicht ausreichend, um Empfehlungen für eine Erstlinienbehandlung auszusprechen. Für einen Teil dieser Treibermutationen zeigen Ergebnisse aus frühen klinischen Studien (Phase I und II) im Vergleich zur Rezidivchemotherapie bessere Ergebnisse für die Ansprechrate, das PFS und das Toxizitätsprofil.

8.108.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF V600 Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z.B. für BRAF-V600 Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und RET-Fusionen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der molekularen Pathologie soll dadurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inkl. Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.	
Konsensstärke: 92 %		

### Hintergrund

**RET-Fusionen** finden sich in ca. 1% der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge. Ansprechen auf RET-Inhibitoren wurde kasuistisch beschrieben (Vandetanib: [886]; Cabozantinib: [887]. Ergebnisse laufender prospektiver Studien in dieser Subgruppe mit RET-Inhibitoren stehen noch aus.

886. Gautschi, O., et al., A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion treated with vandetanib. *J Thorac Oncol*, 2013. 8(5): p. e43-4.

887. Drilon, A., et al., Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov*, 2013. 3(6): p. 630-5.

---

## **Department of Health, 2017 [35].**

*National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG), National Clinical Guideline No. 16*

Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer.

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

(...) Clinical question 2.6.4: In patients with advanced/stage IV NSCLC what is the effectiveness of **first-line therapy** and is there any evidence that particular regimens or drugs are more effective or less toxic than others?

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (ohne Patientenvertretung);
- Standardisierter Umgang mit Interessenkonflikten beschrieben aber nicht offengelegt und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse nicht erwähnt und externes Begutachtungsverfahren (Patientinnen und Patienten, Interessenvertretungen, internationale Fachleute) dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- literature was updated prior to publication, made a complete review and rewrite of the medical oncology section in July 2016 necessary

#### LoE/GoR

- SIGN grading system 1999-2012
- B: A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.

### **Empfehlungen**

**Clinical question 2.6.4: In patients with advanced/stage IV NSCLC what is the effectiveness of first-line chemotherapy and is there any evidence that particular regimens or drugs are more effective or less toxic than others?**

## Effectiveness of first-line targeted therapy

<b>Recommendation 2.6.4.1</b>	<b>Grade</b>
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> In patients with a good performance status (PS) (i.e. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV NSCLC, a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC).	<b>A</b>
<b>Recommendation 2.6.4.2</b>	<b>Grade</b>
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> In patients with stage IV NSCLC and a good performance status, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is <b>not</b> recommended because it provides no survival benefit and may be harmful.	<b>A</b>
<b>Recommendation 2.6.4.3</b>	<b>Grade</b>
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by histological type of NSCLC.	<b>B</b>
<b>Recommendation 2.6.4.4</b>	<b>Grade</b>
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> Bevacizumab plus platinum-based chemotherapy may be considered an option in carefully selected patients with advanced NSCLC. Risks and benefits should be discussed with patients before decision making.	<b>B</b>
<b>Recommendation 2.6.4.5</b>	<b>Grade</b>
<b>Effectiveness of first-line targeted therapy</b> First-line single agent EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) should be offered to patients with sensitising EGFR mutation positive NSCLC. Adding combination chemotherapy to TKI confers no benefit and should <b>not</b> be used.	<b>A</b>

---

### Hanna N et al., 2020 [23]

Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Update.

#### Fragestellung

to provide evidence-based recommendations updating the 2017 ASCO guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC) without driver alterations. A guideline update for patients with stage IV NSCLC with driver alterations will be published separately

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

Update der Version von Hanna N. et al. 2017 [22] & Masters GA, et al. 2015 [34]

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic review of randomized controlled trials from December 2015 to 2019

LoE/SoE:

- GRADE

**Recommendations**

For patients with stage IV NSCLC without driver alterations, what are the most effective first-line therapies? The following recommendations apply to patients with non-SCC, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (unless noted) and high PD-L1 TPS ( $\geq 50\%$ ).

- For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$ ), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians should offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$ ), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer pembrolizumab/ carboplatin/pemetrexed (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$ ), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/ carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$ ), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/ carboplatin/nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors, or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting (Type: evidence based, benefits outweigh harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), non-SCC, and PS 0 to 1, and who are eligible for chemotherapy and pembrolizumab, clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/ bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, and who have contraindications to or decline immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two-

drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong). NOTE. This corresponds to the first part of Recommendation A2.a.iii in 2017: “For patients with low PD-L1 expression (TPS , 50%), clinicians should offer standard chemotherapy with platinumbased two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong) or (see below).”<sup>1</sup>(p6)

- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, and who have contraindications to or decline immunotherapy and not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer non–platinum-based two-drug therapy as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).
- For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), non-SCC, and PS 0 to 1, and who are ineligible for or decline combination of doublet platinum with or without pembrolizumab, clinicians may offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS  $\geq$  50%), SCC, and PS 0 to 1, clinicians should offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS  $\geq$  50%), SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer pembrolizumab/ carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0 to 1, clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0 to 1, and with contraindications to immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong). NOTE. Similar to first part of Recommendation A3.iii in 2017 “For patients with low (TPS , 50%) or unknown PD-L1 expression, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based, two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).”<sup>1</sup>(p25)
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0 to 1, and with contraindications to immunotherapy and not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non–platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak). NOTE. Similar to the second part of Recommendation A3.iii in 2017 “For patients with low (TPS , 50%) or unknown PD-L1 expression, clinicians should

offer standard chemotherapy with...non-platinum-based, two-drug therapy as outlined in the 2015 update for patients not deemed candidates for platinum-based therapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).”<sup>1</sup>(p25)

- For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), SCC, and PS 0 to 1, and who are ineligible for or decline a combination of doublet platinum/pembrolizumab and have contraindications to doublet-chemotherapy, clinicians may offer single-agent pembrolizumab in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

---

**Ellis PM et al., 2016 [9].**

*Cancer Care Ontario (CCO)*

Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer.

**Fragestellung**

Clinical Question A5: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2010 (Originalversion von 2009), “guideline based on content from the ASCO” (siehe oben)

- Gremium aus Onkologie, Radiologie, Chirurgie (ohne Patientenvertretung);
- Interessenkonflikte dargelegt und finanzielle Unabhängigkeit nicht erklärt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Ableitung der Empfehlung und Konsensusprozesse nicht beschrieben und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 1996 Present (February 16, 2016)

LoE

- Cochrane Risk of Bias Tool (low, high, unclear ...)

GoR

- nach ASCO (siehe oben) durch Formulierung abgebildet

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

- für den Adaptationsprozess der ASCO-LL fehlt die systematische Suche und Auswahl von Quelleitlinien, eine Bewertung mit AGREE liegt vor: „The Working Group considered the guideline to be of high quality because the rigour of development domain, which assesses the methodological quality of the guideline, was well above 50%.”

## Empfehlungen

Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy?

### Recommendation A1.a

For patients with Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 0 or 1, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.

#### *Implementation Considerations for Recommendation A1.a*

Nonplatinum doublet chemotherapy is currently not funded in Ontario.

### Recommendation A1.b

Because there is no cure for patients with stage IIIB/IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.

#### *Implementation Considerations for Recommendation A1.b*

This will require additional resources from the Ontario government to implement early integration of palliative care.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with non-squamous (NSCC), negative or unknown epidermal growth factor receptor (EGFR)-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

### Recommendation A2

For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:

- Cisplatin-based combinations
  - Cisplatin plus docetaxel
  - Cisplatin plus paclitaxel
  - Cisplatin plus pemetrexed
  - Cisplatin plus vinorelbine
  - *Cisplatin plus gemcitabine*
- Carboplatin-based combinations
  - Carboplatin plus albumin-bound (nab) -paclitaxel
  - Carboplatin plus paclitaxel
  - Carboplatin plus pemetrexed
  - Carboplatin plus docetaxel
  - *Carboplatin plus gemcitabine*
- Nonplatinum doublets

#### *Key Evidence from ASCO for Recommendation A2*

This recommendation was supported by high-quality evidence for cisplatin-based and carboplatin-based combination therapies and intermediate-quality evidence for therapies with nonplatinum doublets from ASCO's reviews [1,5]. ASCO's systematic reviews found that two-drug combinations were superior to single-agent therapy for OS. Also, platinum-based two-drug combinations were slightly superior to nonplatinum combinations for OS, and cisplatin was slightly superior to carboplatin for survival. Individual patient decisions should reflect the balance among improved survival, increased toxicity, and patient preference.

#### *Interpretation of Evidence for Recommendation A2*

The Working Group agreed with the interpretation of the evidence provided by ASCO, except the Working Group wanted to add the cisplatin plus gemcitabine and carboplatin and gemcitabine combinations as acceptable options. The evidence for platinum-based chemotherapy plus gemcitabine that was included in ASCO's review was conflicting [1]. Scagliotti et al. [6] found inferior efficacy with cisplatin plus gemcitabine compared with cisplatin plus pemetrexed for patients with NSCC, and Gronberg et al. [7] found no difference in efficacy according to histology for patients who received carboplatin plus gemcitabine compared with carboplatin plus pemetrexed. Based on the lack of consistency, the Working Group decided not to exclude platinum-based chemotherapies combined with gemcitabine as options.

**Implementation Considerations for Recommendation A2**

Nonplatinum doublets will be a funding gap for Ontario.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?

**Recommendation A2.a.1**

For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with squamous cell carcinoma (SCC) histologic type, clinically significant hemoptysis, a *known bleeding disorder*, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. *Caution should be exercised in patients with brain metastases*. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

*An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.*

**Key Evidence from ASCO for Recommendation A2.a.1**

This recommendation was supported by intermediate quality evidence from one large phase III randomized controlled trial (RCT) from ASCO's systematic review, which reported a statistically significant increase in OS when bevacizumab was added to carboplatin plus paclitaxel in first-line therapy for patients meeting the above criteria [1,8]. These criteria were chosen to exclude patients with a potential increased risk of toxicity associated with the addition of bevacizumab. Subgroup analysis also suggested that the elderly population may be at increased risk for adverse events with no improvement in OS. The trial also excluded patients with hemorrhagic disorders as well as patients with central nervous system metastases due to risk of bleeding [8]. However, one retrospective study found that bevacizumab may be safe and effective in patients with brain metastases, especially in patients with small lesions that are less likely to hemorrhage [9]. However, the authors do suggest that bevacizumab should be used with caution in these patients.

A more recent trial published after the search cut-off date of the ASCO review, found that carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab and maintenance bevacizumab compared with carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed had similar progression-free survival (PFS) and grade IV toxicity [10].

**Interpretation of Evidence for Recommendation A2.a.1**

The Working Group agreed with the interpretation of the evidence, but wanted to add any known bleeding disorder as a contraindication since patients with hemorrhagic disorders were excluded. Furthermore, low-quality data from one study suggested that bevacizumab may be effective in patients with brain metastases; therefore, the Working Group recommended caution when prescribing bevacizumab to patients with brain metastases.

The Working Group also wanted to add another treatment strategy in response to the recently published trial by Zinner et al. (2015) [10].

**Implementation Considerations for Recommendation A2.a.1**

There is no funding for bevacizumab in Ontario.

**Recommendation A2.a.2**

There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status?

**Recommendation A2.b**

In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2.

Clinical Question A3

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with SCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

**Recommendation A3**

Patients with the characteristics listed in Clinical Question A3 and with SCC histology should be offered the following options:

- Cisplatin-based combinations
  - Cisplatin plus docetaxel
  - Cisplatin plus gemcitabine
  - Cisplatin plus paclitaxel
  - Cisplatin plus vinorelbine
- Carboplatin-based combinations
  - Carboplatin plus gemcitabine
  - Carboplatin plus paclitaxel
  - Carboplatin plus nab-paclitaxel
  - Carboplatin plus docetaxel
- Nonplatinum doublets

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, SCC, and PS 2?

**Recommendation A3.a**

In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3.a.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, no ALK gene rearrangement, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

**Recommendation A6**

If patients have stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, single-agent crizotinib is recommended, because it has shown some results indicating improved response rate and duration of response.

**Implementation Considerations for Recommendation A6**

There is no funding to test for ROS1 and no funding for crizotinib for this indication in Ontario.

---

## **Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [2].**

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

In a project commissioned by Cancer Australia (CA), CCA undertook to develop a sustainable web-based wiki platform with revised guidelines for the treatment of lung cancer as the first topic.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- The small Management Committee appointed in 2009 is responsible to oversee the guidelines revision project. The Management Committee is responsible for the overall management and strategic leadership of the guidelines review process.
- The Management Committee proposed lead authors for each included clinical question.
- The Management Committee agreed to use Cancer Council Australia's Cancer Guidelines Wiki Platform and approach to develop the guidelines. The Wiki Platform is web-based and supports all processes of guidelines development, such as the literature search, critical appraisal, data extraction, evidence assessment and summary processes, as well as content and recommendation development, online consultation, review and web publication.
- Steps in preparing clinical practice guidelines
  - Develop a structured clinical question in PICO format
  - Search for existing relevant guidelines and SR answering the clinical question
  - Perform systematic review process (systematic review protocol and systematic literature search strategy for each PICO question; Body evidence table of all included literature)
  - Summarise the relevant data
  - Assess the body of evidence and formulate recommendations
  - Write the content narrative
  - Funding: The revised Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer are developed by Cancer Council Australia. No external funding has been received.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

#### LoE

- NHMRC Evidence Hierarchy (Siehe Anhang Abbildung 3)

## GoR

Component of Recommendation	Recommendation Grade			
	A Excellent	B Good	C Satisfactory	D Poor
<b>Volume of evidence</b> 1**	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a systematic review/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/systematic reviews with a high risk of bias
<b>Consistency</b> 2**	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
<b>Clinical impact</b>	very large	substantial	moderate	slight or restricted
<b>Generalisability</b>	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population <sup>3</sup>	population/s studied in body of evidence different to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
<b>Applicability</b>	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

**Table 3. Overall recommendation grades**

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

### Sonstige methodische Hinweise

- Da diese Leitlinie die Empfehlungen erst im Jahr 2015 getroffen hat, wird die zugrundeliegende Literatur aufgeführt.

## Empfehlungen - Stage IV inoperable NSCLC

### What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases.  Last reviewed September 2017	I	[4], [5]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		Grade
Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC.  Last reviewed September 2017		A
<b>✓ Practice point?</b>		
The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities.  Last reviewed September 2017		

The first piece of evidence to establish a standard of practice was the meta-analysis of randomised trials until 1992 evaluating chemotherapy for non-Small Cell Lung Cancer by the Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Data from eight trials (N = 778) evaluating best supportive care versus best supportive care and cisplatin based chemotherapy showed a clear survival benefit in favour of chemotherapy with a hazard ratio of 0.73 (P<0.0001), or 27% reduction in the risk of death. This is equivalent to an absolute improvement in survival of 10% at one year, improving survival from 15% to 25%.

It is important to note that empirical chemotherapy has only been formally evaluated in "fit" patients. Patient performance status (PS) has conventionally been used to standardise and quantify cancer patient's general well-being and activities of daily life. The simplest of such scores in widespread use is the ECOG/WHO/ZUBROD score.<sup>[3]</sup>

By Convention, "fit" patients have a low PS and in most chemotherapy trials, the predominant patient group included is that with PS 0 or 1, with a minority being PS 2 or greater (referred to as poor performance status and described separately in the section below). Furthermore, chemotherapy trials have usually only included patients with adequate organ function and excluded patients with medically unstable co-morbidities and uncontrolled brain metastases. The median age of patients on chemotherapy trials is also lower than the median of the Australian lung cancer population.

A large number of randomised controlled studies and subsequent meta-analyses have been reported addressing questions such as, which platinum agent is best (carboplatin versus cisplatin)?; which new agent paired with a platinum agent is best (often referred to as "third generation (3G)" regimens)?; is monotherapy with new ("3G") agents as effective as platinum combination therapy?; are three chemotherapy agents ("triplet regimens") better than two ("doublet regimens")?; are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens?; what is the optimal duration of chemotherapy?; and is chemotherapy and a "biologic" or "targeted" therapy superior to chemotherapy alone?

## Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
In patients with high tumour burden and symptoms from stage IV NSCLC cisplatin based chemotherapy may be used in preference to carboplatin for the purpose of inducing a response, however, this benefit may be offset by its greater risk of toxicity. Last reviewed September 2017		<b>B</b>
✓ Practice point?		
The choice of cisplatin versus carboplatin in a given patient may consider the balance between perceived benefit (in tumour response) versus known toxicity, whilst considering patient preferences. Last reviewed September 2017		

Three meta-analyses have addressed the question of whether carboplatin based chemotherapy is as effective as cisplatin based,<sup>[1][2][3]</sup> which collectively confirm that cisplatin based regimens are associated with a slightly higher response rate than carboplatin regimens, with no definite survival difference. The first meta-analysis by Hotta et al, evaluated 2948 patients from eight randomised controlled trials (RCTs) from 1990-2004.<sup>[1]</sup> Cisplatin-based chemotherapy produced a higher response rate (RR), but overall survival (OS) was not significantly different.<sup>[1]</sup> The second, by Ardizzoni et al, was an individual patient data meta-analysis of 2968 patients from nine RCTs from 1990 to 2004. This study found that objective RR was higher for patients treated with cisplatin than for patients treated with carboplatin (30% versus 24%, respectively; Odds ratio (OR) = 1.37; 95% CI = 1.16 to 1.61; P <.001).<sup>[2]</sup> There was no overall difference in mortality, however, as in the Jiang meta-analysis, a subset analysis of survival in five trials evaluating "new" agents (gemcitabine, docetaxel, paclitaxel and vinorelbine) found OS with carboplatin slightly inferior to cisplatin (hazard ratio (HR) = 1.12; 95% CI = 1.01 to 1.23).<sup>[2]</sup> Cisplatin-based chemotherapy was associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia was more frequent during carboplatin-based chemotherapy.<sup>[2]</sup> Jiang et al, evaluated published data from 6906 patients from 18 RCTs from 1990-2006.<sup>[3]</sup> This study confirmed the findings of Hotta and Ardizzoni with regard to RR in favour of cisplatin, however it did not find any survival difference in eight studies evaluating the new agents above.<sup>[3]</sup>

A more recent Cochrane review of cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs found that no survival difference, slightly higher response rates to cisplatin in the overall analysis, but that trials using paclitaxel or gemcitabine had equivalent response rates for cisplatin or carboplatin.<sup>[4]</sup>

The question of whether to use cisplatin versus carboplatin is of lower significance today especially given the new information arguing in favour of selecting specific treatments for greater benefit by histology and the presence of activating gene mutations.

## Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy.  Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another.  Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is superior to cisplatin/gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.  Last reviewed September 2017	II	[5]
In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology.  Last reviewed September 2017	II	[5]

<b>+ Evidence-based recommendation?</b>	Grade
3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC.  Last reviewed September 2017	<b>A</b>
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>	Grade
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.  Last reviewed September 2017	<b>B</b>
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>	Grade
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology.  Last reviewed September 2017	<b>B</b>
<b>✓ Practice point?</b>	
The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. Last reviewed September 2017	

Several meta-analyses and numerous RCTS have evaluated this question either as their primary endpoint or as part of secondary analyses. New agents making up so – called “third generation” regimens include gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and irinotecan.<sup>[1][2][3][4]</sup>

Baggstrom et al, meta-analysed results from twelve RCTs from 1994 – 2004 (n= 3995 patients) comparing response rate (RR) and overall survival (OS) with 3G combination regimens including platinum-based compounds with second generation (2G) platinum-based regimens.<sup>[1]</sup> The estimated absolute risk difference (RD) in RR in favour of 3G regimens was 12% (95% CI: 10 -15%), corresponding to a number need to treat (NNT) of eight for one patient to benefit.<sup>[1]</sup> Owing to a high degree of heterogeneity across the studies, analysis of OS could not be undertaken.

Grossi et al, evaluated the relative impact of different 3G drugs (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel) on the activity of first-line chemotherapy in advanced NSCLC by considering RR and progressive disease (PD), in 45 RCTs (N = 11,867 patients).<sup>[2]</sup> They found the odds of obtaining an objective response to treatment similar across the different regimens. Different rates of disease control were observed, with gemcitabine chemotherapy associated with a significant 14% lower risk for immediate progression, whereas patients receiving paclitaxel-based treatment appear to be at a higher risk for having PD as their best response.<sup>[2]</sup> However, OS was not assessed in this meta-analysis.

Gao et al, examined whether platinum plus gemcitabine or vinorelbine are equally effective in the treatment of advanced NSCLC.<sup>[2]</sup> This publication only meta-analysis evaluated nine RCTs involving 2186 patients, and found that no differences in RR or one-year OS.<sup>[2]</sup> Vinorelbine plus platinum regimens led to more frequent grade 3 or 4 neutropaenia, nephrotoxicity, constipation and phlebitis while gemcitabine plus platinum chemotherapy was associated with more grade 3 or 4 thrombocytopenia.<sup>[2]</sup>

These meta-analyses collectively confirm better RR with 3G regimens compared with 2G but with differing toxicity profiles across the regimens and uncertainty or no difference in OS. A RCT of 1155 patients, evaluating four commonly used 3G platinum based regimens (vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and gemcitabine) similarly failed to demonstrate superiority (in OS and RR) of one regimen over another although toxicity differences were observed.<sup>[4]</sup>

In the setting of first-line empirical chemotherapy, the study by Scagliotti et al compared the effectiveness of cisplatin and pemetrexed to cisplatin and gemcitabine in a RCT of 1,725 patients.<sup>[5]</sup> This study confirmed non-inferiority of cisplatin/pemetrexed compared with cisplatin/gemcitabine for the overall population, but also confirmed (in pre-planned analyses), superiority of cisplatin/pemetrexed for OS compared with cisplatin/gemcitabine in patients with non-SCC histology (HR 0.81, 95% CI 0.70 - 0.94), with median OS 12.6 versus 10.9 months for adenocarcinoma histology (n = 847, and 10.4 versus 6.7 months for large cell carcinoma (n = 153).<sup>[5]</sup> Conversely, in patients with SCC, there was a significant improvement in survival with cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/pemetrexed (n = 473; median OS 10.8 versus 9.4 months, respectively, HR 1.23 (95% CI 1.00 – 1.51, p = 0.05)). For cisplatin/pemetrexed, rates of grade 3/4 neutropaenia, anaemia, and thrombocytopenia (p = 0.001); febrile neutropaenia (p = 0.002); and alopecia (p = 0.001) were significantly lower, whereas grade 3 or 4 nausea (p = 0.004) was more common.

Gronberg et al compared carboplatin/pemetrexed to carboplatin/gemcitabine in a RCT of 436 patients with the primary endpoint of health-related quality of life.<sup>[6]</sup> Compliance with completion of health-related QOL questionnaires was 87%. There were no significant differences for the primary health-related QOL endpoints, or in OS between the two treatment arms (pemetrexed/carboplatin, 7.3 months; gemcitabine/carboplatin, 7.0 months; P=0.63). Multivariate analyses and interaction tests did not reveal any significant associations between histology and survival. As in the Scagliotti study, rates of Grade 3/4 haematologic toxicity were less with carboplatin/pemetrexed.<sup>[6]</sup>

### Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [4]
3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care. Last reviewed September 2017	I	[2]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective. Last reviewed September 2017		<b>A</b>
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. Last reviewed September 2017		<b>A</b>

A meta-analysis by Hotta et al, examined the question of how treatment with single agent 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and irinotecan) compares with the same agent and a platinum agent.<sup>[1]</sup> This meta-analysis evaluated 2374 patients from eight RCTs between 1994 – 2003. A greater than two-fold higher overall response rate (RR) was seen with platinum combination than the new agent alone [odds ratio = 2.32; 95% CI 1.68–3.20]. Platinum-based doublet therapy was associated with a 13% prolongation of overall survival (OS) (HR = 0.87; 95% CI = 0.80–0.94, P <0.001).<sup>[1]</sup> Despite significant increases in the frequencies of various toxicities in patients receiving platinum-based doublets, no significant difference in treatment-related mortality was observed.<sup>[1]</sup>

Baggstrom et al in their meta-analysis examined the effectiveness of 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine) as first-line monotherapy compared with best supportive care in five RCTs of 1029 patients from 1996 – 2000.<sup>[2]</sup> One trial used 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin as the control arm. RR for the 3G regimens ranged from 12-20%. One-year survival favored the 3G agents over best supportive care with a summary absolute risk difference of 7% (95% CI: 2 - 12%). They calculated that the NNT for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.

Delbaldo et al examined the effectiveness of two-drug platinum combination chemotherapy compared with single agent therapy.<sup>[3][4]</sup> This study evaluated 7175 patients from 29 RCTs but also included studies using older agents such as etoposide, vindesine and mitomycin C, as well as the modern 3G agents previously listed. Some of the studies included used a non-platinum combination in the comparator arm. Two-drug combination therapy was found to have a higher RR (OR, 0.42; 95% CI 0.37-0.47; p <.001). The absolute benefit was 13%, which corresponds to a two-fold increase in RR from 13% with a single-agent regimen to 26% with a doublet regimen.<sup>[4]</sup> The benefit was higher when the control arm was an older drug (OR, 0.35) than when it was a newer drug (OR, 0.52) (P=.001). Two-drug combination therapy was associated with a significant increase in one-year survival (OR, 0.80; 95% CI, 0.70-0.91; P<.001)<sup>[4]</sup> The absolute benefit was 5%, which corresponds to an increase in one-year survival from 30% with a single agent regimen to 35% with a doublet regimen. The benefit was higher when the control arm was an older drug than newer drug for both one-year survival rate (p=.03) and median survival (p=.007).<sup>[4]</sup>

### Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. Last reviewed September 2017	I	[1]
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities. Last reviewed September 2017	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity. Last reviewed September 2017		A

Delbaldo et al also examined the effectiveness of three-drug combination chemotherapy compared with two-drug combination chemotherapy.<sup>[1]</sup> This study evaluated 4814 patients from 28 RCTs. Adding a third drug to a doublet regimen was associated with a significantly increased response rate (RR) (OR, 0.66; 95%CI, 0.58-0.75; p <.001).<sup>[1]</sup> The absolute benefit was 8%, which corresponds to an increase in tumour RR from 23% (doublet regimen) to 31% (triplet regimen).<sup>[1]</sup> There was no difference in RR whether the doublet regimens contained older or newer (3G) drugs (p=0.33). Adding a third drug to a doublet regimen did not improve one-year survival (OR, 1.01;95% CI, 0.85-1.21; P=0.88) and there was no significant difference according to the type of control regimens used (older drugs versus newer (3G) drugs) for both one-year survival rate (p =.28) and median survival (p =.36).<sup>[1]</sup> However, grade 3 toxicity was more common in triplet regimens than in doublet regimens with ORs ranging from 1.4 to 2.9, except for neurological, renal, auditory and gastrointestinal toxic effects.<sup>[1]</sup>

## Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopenia than non-platinum combination therapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations. Last reviewed September 2017	I	[3]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. Last reviewed September 2017		<b>B</b>

D'Addario et al evaluated this question in a meta-analysis of 7633 patients from 37 RCTs between 1983 and 2002.<sup>[1]</sup> Platinum-based therapy was associated with a 62% increase in the odds ratio (OR) for response rate (RR) (OR, 1.62; 95% CI, 1.46–1.8;  $P < .0001$ ). The one-year overall survival (OS) was increased by 5% with platinum-based regimens (34% versus 29%; OR, 1.21; 95% CI, 1.09 to 1.35;  $P = .0003$ ).<sup>[1]</sup> However, no statistically significant increase in one-year survival was found when platinum therapies were compared to 3G-based combination regimens (OR, 1.11; 95% CI, 0.96 to 1.28;  $P = .17$ ).<sup>[1]</sup> The toxicity of platinum-based regimens was significantly higher for hematologic toxicity, nephrotoxicity, and nausea and vomiting, but not for neurotoxicity, febrile neutropenia rate, or toxic death rate.<sup>[1]</sup>

Rajeswaran et al also evaluated this question in a meta-analysis of 4920 patients from 17 RCTs.<sup>[2]</sup> Platinum based doublet regimens were associated with a slightly higher one-year survival (RR = 1.08, 95% CI 1.01–1.16,  $p = 0.03$ ), a greater response rate (RR = 1.11, 95% CI 1.02–1.21,  $p = 0.02$ ), but with a higher risk of anaemia, nausea, and neurotoxicity.<sup>[2]</sup> Cisplatin-based doublet regimens improved one-year survival (RR = 1.16, 95% CI 1.06–1.27,  $p = 0.001$ ), complete response (RR = 2.29, 95% CI 1.08–4.88,  $p = 0.03$ ), and partial response (RR = 1.19, 95% CI 1.07–1.32,  $p = 0.002$ ), but with an increased risk of anaemia, neutropenia, neurotoxicity and nausea.<sup>[2]</sup> Conversely, carboplatin based doublet regimens did not increase one-year survival (RR = 0.95, 95% CI 0.85–1.07,  $p = 0.43$ ). However, although carboplatin-based doublet regimens were associated with higher risk of anaemia and thrombocytopenia, there was no increased nausea and/or vomiting.<sup>[2]</sup>

Li et al compared the activity, efficacy, and toxicity of gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in 2186 patients with untreated advanced NSCLC from four RCTs.<sup>[3]</sup> A significant difference in RR favouring gemcitabine plus paclitaxel over carboplatin-based doublets was observed [OR = 1.20; 95% CI 1.02–1.42;  $P = 0.03$ ], whereas the trend toward an improved one-year OS was not significant (OR = 1.07; 95% CI = 0.91–1.26;  $P = 0.41$ ).<sup>[3]</sup> An increased risk of grade 3/4 toxicities for patients receiving carboplatin-based chemotherapy was demonstrated.<sup>[3]</sup>

## What is the optimal duration of first-line chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>Extending the duration of first-line combination chemotherapy beyond four cycles of chemotherapy, in non-progressive patients, improves progression free survival but not overall survival, and at the expense of increased toxicity and potentially reduced quality of life.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[2], [1]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>First-line combination chemotherapy should in most cases be stopped at disease progression or after four cycles in patients with advanced NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		<b>B</b>
✓ Practice point?		
<p>The duration of first-line chemotherapy in a given patient in practice may be based on the benefit being obtained in terms of tumour response, the desire to delay tumour progression and improve or maintain quality of life balanced against treatment toxicity. In practice maximum benefit from first-line chemotherapy has usually been obtained by four cycles of treatment.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

By convention, many clinical trials evaluating chemotherapy in stage IV NSCLC capped treatment to a maximum of six cycles, often being limited due to toxicity. Efficacy assessments usually occurred after the second or third chemotherapy cycle at six to eight weekly intervals. Although several small randomised controlled trials (RCTs) have been conducted addressing the question of duration of treatment, there is a great deal of heterogeneity in the design of these studies in terms of the treatment regimens used, the scheduling and duration of chemotherapy being explored. Two systematic reviews have attempted to address the optimal duration of chemotherapy<sup>[1][2]</sup>.

The study by Soon et al was designed to determine the effects of extending chemotherapy beyond a standard number of cycles. It evaluated 3,027 patients from 13 RCTs comparing a defined number of cycles with continuation of the same chemotherapy until disease progression, a larger defined number of cycles of identical chemotherapy, RCTs comparing a defined number of cycles of identical initial chemotherapy followed by additional cycles of an alternative chemotherapy.<sup>[1]</sup>

The key findings were that extending chemotherapy appeared to significantly improve progression free survival (PFS; HR 0.75; 95% CI: 0.69 - 0.81;  $p < .00001$ ) whereas the effect on overall survival (OS) was modest and less certain (HR, 0.92; 95% CI: 0.86 - 0.99;  $P < .03$ ).<sup>[1]</sup> Subgroup analysis revealed that the effects on PFS were greater for trials extending chemotherapy with 3G regimens rather than older regimens ( $P < .003$ ).<sup>[1]</sup> Extending chemotherapy was associated with more frequent adverse events in all trials where it was reported and impaired health related quality of life (QOL) in two of seven trials.<sup>[1]</sup>

The study by Lima et al was designed to determine the effects of continuing first-line chemotherapy. It evaluated 1559 patients from seven RCTs (included in the Soon meta-analysis) comparing different durations of first-line treatment of advanced NSCLC<sup>[2]</sup>. Treatment for more than four cycles was not associated with a decrease in mortality relative to shorter treatment (HR = 0.97; 95% CI = 0.84 - 1.11;  $P = 0.65$ )<sup>[2]</sup>. Patients receiving more chemotherapy had significant longer progression-free survival (HR = .75; 95% CI = 0.60 – 0.85;  $P < 0.0001$ ) than the group with shorter duration of treatment, but there was no difference in response rate (RR) and longer treatment was associated with more severe leucopaenia, although non-haematological toxicities were not significantly increased<sup>[2]</sup>.

The study by Lima et al more closely addressed the question of duration of first line chemotherapy, whereas the study by Soon et al, focused on whether more chemotherapy is better than a fixed amount. It, however, contains a more

heterogeneous mix of studies with a greater variety of regimens, including regimens not in use (involving alkylating agents). However, the overall study findings are not changed with the inclusion of these individual studies<sup>[1]</sup>. Both studies agree in the finding that PFS is prolonged with longer chemotherapy however, a consistent improvement in overall survival was not observed. Given the toxicity associated with standard first-line chemotherapy, it appears reasonable to stop after four cycles of treatment. Continuing the same first line treatment beyond this should be individually based and consider the evidence for continuation or switch maintenance therapy discussed in detail in the section below.

Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>In carefully selected<sup>^</sup> patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival.</p> <p><sup>^</sup>Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis, tumours invading or abutting major blood vessels, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4], [5]
<p>In carefully selected<sup>**</sup> patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
<p>High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected<sup>**</sup> patients with non-squamous cell carcinoma.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		<b>B</b>

Evidence summary	Level	References
<p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[8], [9], [11], [10]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
<p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		<b>A</b>

Evidence summary	Level	References
In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine .  Last reviewed September 2017	I	[12], [13]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival.  Last reviewed September 2017		<b>B</b>
Evidence summary	Level	References
In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab improves overall survival at the cost of increased toxicity when added to cisplatin and gemcitabine.  Last reviewed September 2017	II	[16]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab may be considered in addition to cisplatin and gemcitabine, to improve overall survival.  Last reviewed September 2017		<b>B</b>

There have been two phase III and one phase II RCT of chemotherapy +/- bevacizumab as first-line therapy in patients with stage IV NSCLC.<sup>[11][2][3]</sup> The first study, a randomised phase II study by Johnston et al showed promising activity with bevacizumab but found an unexpectedly high incidence of pulmonary haemorrhage in patients with SCC.<sup>[3]</sup> The study by Sandler et al examined carboplatin and paclitaxel +/- bevacizumab, whilst the study by Reck et al examined cisplatin and gemcitabine +/- bevacizumab.<sup>[1][2]</sup> Consequently both subsequent PIII studies excluded patients with the following: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, tumours invading or abutting major blood vessels or medically uncontrolled hypertension. The overall safety and efficacy of chemotherapy and bevacizumab has been summarised in a meta-analysis of four trials with 2101 patients by Yang et al.<sup>[4]</sup> Bevacizumab has been studied at high dose (HD: 15 mg/kg) or low dose (LD: 7.5 mg/kg) every three weeks with chemotherapy.

Yang et al found that neither HD or LD bevacizumab improved one-year survival when added to chemotherapy.<sup>[4]</sup> However, the addition of HD bevacizumab increased two-year overall survival (OS) (RR 1.24; 95% CI 1.04 – 1.49) and tumour response rate (RR 1.69; 95% CI 1.21-2.35).<sup>[4]</sup> However in an independent systematic review by Botrel et al, although an OS benefit was observed with HD bevacizumab (HR 0.89, 95% CI 0.8 – 1.0, p =0.04), there was moderate statistical heterogeneity (Chi2 = 5.09, 3df, p = 0.17; I2 = 41%), making this finding less certain. Progression free survival (PFS) was improved with both LD bevacizumab (HR 0.76; 95% CI 0.64-0.90) and HD bevacizumab (HR 0.73; 95% CI 0.65-0.81).<sup>[4][5]</sup> However, HD bevacizumab was associated with an increase in treatment related deaths (RR 2.07, 95% CI 1.19-3.59). Patients treated with HD bevacizumab experienced more hypertension, headaches, haemoptysis, neutropaenia and rash than patients on chemotherapy alone.<sup>[4]</sup> In the phase III trials bevacizumab was continued if tolerated until disease progression.

In the 2nd line setting, Garon et al found that ramucirumab + docetaxel improved overall survival compared to docetaxel + placebo in patients with stage IV NSCLC.<sup>[6]</sup> However, only 14-15% of patients in this study had previously received bevacizumab, limiting the applicability of the results.

With regard to the small molecule TKIs, Scagliotti et al reported the outcomes of their phase III RCT evaluating the efficacy and safety of sorafenib, in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients.<sup>[7]</sup> The study was

terminated after the interim analysis concluded that the study was highly unlikely to meet its primary end point for OS. A pre-specified exploratory analysis revealed that patients with squamous cell histology had greater mortality in arm A than in arm B (HR 1.85; 95% CI 1.22 to 2.81).

#### Chemotherapy and anti-EGFR TKIs

Following the discovery of the first generation EGFR TKIs gefitinib and erlotinib, four first-line placebo controlled RCTs were undertaken, evaluating the efficacy of the addition of these agents to two commonly used chemotherapy regimens (carboplatin/paclitaxel and cisplatin/gemcitabine)<sup>[8][9][10][11]</sup> In all four trials the addition of the EGFR TKIs, gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen did not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP) compared with chemotherapy alone.

#### Chemotherapy and anti-EGFR with the Mab cetuximab

The first monoclonal antibody to EGFR to enter the clinic was cetuximab. Two meta-analyses have summarised the evidence for the addition of cetuximab to standard chemotherapy, from four RCTs with 2018 patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry (IHC), two of which were phase III RCTs.<sup>[12][13][14][15]</sup> Both meta-analyses concur in finding that overall survival was improved by the addition of cetuximab to chemotherapy (HR 0.87; 95%CI, 0.79–0.96; p = 0.004)<sup>[13]</sup> and overall response rate was increased (50% increase (odds ratio (OR) = 1.48; (CI = 1.22–1.80); p < 0.0001). PFS whilst improved with the addition of cetuximab to chemotherapy was not significantly better than chemotherapy alone (HR, 0.91; 95%CI, 0.83–1.00; p = 0.06).<sup>[12][13]</sup> Of the two Phase III trials, only the Pirker study which added cetuximab to cisplatin/vinorelbine was positive for survival, whilst the Lynch study, which added cetuximab to carboplatin/paclitaxel showed improved RR but not PFS or OS.<sup>[14][15]</sup> The addition of cetuximab was associated with increased grade 3/4 rash and infusion reactions.<sup>[12][13]</sup> In the phase III trials cetuximab was continued if tolerated until disease progression.

### What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC?

✓ Practice point?

As overall quality of life does not seem to differ across the different chemotherapy regimens, the choice of chemotherapy in an individual patient may involve discussion regarding expected toxicities and the patient's preferences.

Last reviewed September 2017

Many of the aforementioned clinical trials have formally included patient rated QOL evaluation usually as a secondary endpoint. The overall effect of common chemotherapy regimens on health related QOL in NSCLC is probably best summarised in the meta-analysis by Tanvetyanon et al.<sup>[1]</sup> This study identified 14 RCTs from 1998 – 2005 with 6665 patients to determine differences in QOL between the regimens studies. Of these, 13 trials using a validated QOL instrument were included for review. The meta-analysis found QOL reporting/analysis techniques were heterogeneous. Nine RCTs reported the rate of completed baseline assessment and compliance survivors at analysis of greater than 50%, for data synthesis.<sup>[1]</sup> Of these, only one trial found a significant difference in QOL between the comparator arms: paclitaxel plus cisplatin was better than teniposide plus cisplatin. However, teniposide is not used in practice today. Based on this review, it seems unlikely that a major difference exists in the global QOL associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.<sup>[1]</sup> Furthermore, the authors concluded that although the available QOL reporting formats are largely acceptable, a lack of uniformity in analysis and a poor compliance to QOL assessment made between-trial comparisons difficult.<sup>[1]</sup>

A large single RCT of 926 patients (not included in the Tanvetyanon meta-analysis<sup>[1]</sup>) comparing docetaxel and cisplatin (DC) or carboplatin (DCb) with cisplatin /vinorelbine (VC) also examined QOL using the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) and the general EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D).<sup>[2]</sup> DCband DC were superior to VC in the QoL outcomes assessed except for the difference between DC and VC in LCSS “QOL today”, which was not significant.<sup>[2]</sup>

There does not appear to be any major difference evident in the global quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.<sup>[1]</sup>

## What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life. Last reviewed September 2017	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity. Last reviewed September 2017		<b>B</b>
Evidence summary	Level	References
There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) . Last reviewed September 2017	II	[8]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily. Last reviewed September 2017		<b>B</b>
<b>✓ Practice point?</b>		
Decision-making on treatment in poor performance status patients may weigh up benefits against toxicity and patient preferences. Whilst a single agent 3G chemotherapy is an option in unselected patients, patients with known activating EGFR MTs should be considered for first line EGFR TKIs as the magnitude of benefit is greater and toxicity profile more favourable. Last reviewed September 2017		

Most studies with cytotoxic chemotherapy have been evaluated in "fit" patients, predominantly with PS 0 or 1. Patients with PS 2 are generally considered a poor prognostic group and at higher risk of toxicity, particularly from cytotoxic chemotherapy. Attempts to improve outcomes in this poor performance group population (PS 2) of patients with advanced NSCLC have been challenging with trials focused on the use of less toxic regimes or monotherapy with 3G agents or anti-EGFR TKIs.

Liu et al undertook a systematic review of phase II and III studies to examine the safety and efficacy of EGFR TKI monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status.<sup>[1]</sup> No randomised controlled trials (RCTs) were identified. Fifteen single arm phase II studies (1425 patients) were evaluated to determine pooled estimates for RR and safety. The pooled RR (95% CI) to EGFR TKIs for unselected populations was 6% (3–8%), which compares with 9% (6–13%) reported by single-agent 3G chemotherapy trials. By summary comparison only, toxicity profiles were more favourable for the EGFR TKIs than chemotherapy. This study confirms the feasibility of treatment in the poor PS population but does not provide information on the overall benefit of such treatment.

Baggstrom et al reported a meta-analysis of five trials (n =1029 patients) compared 3G single agents with BSC. Four of the trials included a BSC control arm, and one trial included 5-fluorouracil (5FU)/ leucovorin as the control arm.<sup>[2]</sup> Response rates for the 3G agents ranged from 12% to 20%. One-year survival favored the 3G agents over BSC with risk difference of 7% (95% CI: 2% to 12%).<sup>[2]</sup> The number needed to treat for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.<sup>[2]</sup> These five trials evaluated single agent vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine.<sup>[3][4][5][6][7]</sup> The study by Crawford et al of single agent vinorelbine included 50% of patients with low PS, the vinorelbine study by Gridelli et al in patients over 70 included 24% of patients with PS 2, the paclitaxel study by Ranson et al included 15% PS 2 patients, the docetaxel study by Roszkowski et al, included 20% PS 2 patients whilst the gemcitabine study by Anderson et al was mainly in low PS patients.<sup>[3][4][5][6][7]</sup> The study by Anderson et al of gemcitabine versus best supportive care evaluated QOL as its primary endpoint and confirmed better QOL and reduced disease-related symptoms compared with those receiving best supportive care alone, although breathlessness was least well palliated and OS was no different.<sup>[5]</sup> Quality of life was also in favour of paclitaxel, docetaxel and vinorelbine (versus best supportive care) in the respective studies.<sup>[4][6][7]</sup>

In the second-line setting, several of the key RCTs that evaluated the efficacy of EGFR TKIs have included PS 2 or greater patients.<sup>[9][10]</sup> Both the placebo controlled trials of gefitinib and erlotinib enrolled > 30 % of patients with PS 2, whilst the study by Kim et al comparing gefitinib to docetaxel included 11% of PS 2 patients. In the BR21 study, analysis of benefit by the PS 2 and 3 subgroups that received erlotinib versus placebo demonstrated a benefit in OS (HR 0.8; 95% CI 0.5-1.1 (PS 2); 0.4-1.3 (PS 3)), which compares with OS HR 0.7 for the overall population. (0.6-0.9).<sup>[8]</sup> Thatcher et al, demonstrated the direction of benefit to be in favour of gefitinib over placebo in the OS analysis by sub-populations (30% of patients with PS2).<sup>[9]</sup> In the small PS2 sub-population in the study by Kim et al comparing gefitinib with docetaxel, the direction of benefit favoured gefitinib but the confidence limits were wide.<sup>[10]</sup> Overall, confident conclusions cannot be made for benefit from gefitinib in unselected PS 2 or more patients. However, given the magnitude of benefit observed with gefitinib in first line patients with activating EGFR gene mutations (GMT+, ,described in the section below)<sup>[11]</sup>, it would be reasonable to expect that EGFR GMT + "selected" patients may still potentially benefit from an EGFR TKI , even if of poor performance status, given the size of the observed benefit and relatively low toxicity.

---

## **Passiglia F et al., 2020 [40].**

*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 [10]

#### 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

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

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with EGFR/ALK wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 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
Moderate	For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS $\geq$ 1 %), should be considered as a treatment of choice	Strong for
Very low	For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option.	Conditional for

**Table 1**

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

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
----------	--	------------

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2020) am 15.05.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps*):ti,ab,kw
5	{AND #2, #3, #4}
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	{OR #1, #5, #6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from May 2015 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.05.2020

#	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 neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab])
4	(#2 AND #3) OR #1
5	(#4) AND (((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab] or relaps*[tiab])
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-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

#	Suchfrage
	literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.05.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	Lung Neoplasms/*therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/*standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab] AND lung[tiab]
5	(((((((tumor[Tiab] OR tumors[Tiab] OR tumour*[Tiab] OR carcinoma*[Tiab] OR adenocarcinoma*[Tiab] OR neoplasm*[Tiab] OR sarcoma*[Tiab] OR cancer*[Tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
10	(((#9) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Addeo A, Banna GL, Metro G, Di Maio M.** Chemotherapy in combination with immune checkpoint inhibitors for the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and literature-based meta-analysis. *Front Oncol* 2019;9:264.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung\\_cancer/Treatment/Non\\_small-cell/Summary\\_of\\_recommendations&printable=yes](http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes).
3. **Cao R, Ma JT, Zhang SL, Sun L, Liu Y, Zhang XY, et al.** Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(11):5033-5046.
4. **Chen JH, Yang JL, Chou CY, Wang JY, Hung CC.** Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):9686.
5. **Chen RL, Zhou JX, Cao Y, Li SH, Li YH, Jiang M, et al.** The efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced squamous-cell lung cancer: a meta-analysis of 3112 patients. *Immunotherapy* 2019;11(17):1481-1490.
6. **Chen S, Hu B, Li H.** A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:7691-7697.
7. **Chen Y, Zhou Y, Tang L, Peng X, Jiang H, Wang G, et al.** Immune-checkpoint inhibitors as the first line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2019;10(25):6261-6268.
8. **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.
9. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT.** Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 19.05.2020]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
10. **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.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 01.04.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin vom 02. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 18.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4240/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_nAWG\\_D-473\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4240/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-473_BAnz.pdf).
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin;

- Erhaltungstherapie) vom 02. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4237/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-486.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4237/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486.pdf).
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03\\_Geltende-Fassung\\_Pembrolizumab\\_nAWG\\_D-274.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-274.pdf).
  15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. September 2016 - Necitumumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-227/2016-09-15\\_Geltende-Fassung\\_Necitumumab\\_D-221.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-227/2016-09-15_Geltende-Fassung_Necitumumab_D-221.pdf)
  16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-261.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-261.pdf)
  17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Dabrafenib (BRAF-V600 Mutation) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-289/2017-10-19\\_Geltende-Fassung\\_Dabrafenib\\_nAWG\\_D-285.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-289/2017-10-19_Geltende-Fassung_Dabrafenib_nAWG_D-285.pdf)
  18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Trametinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-288/2017-10-19\\_Geltende-Fassung\\_Trametinib\\_nAWG\\_D-284.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-288/2017-10-19_Geltende-Fassung_Trametinib_nAWG_D-284.pdf)
  19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. September 2019 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (platteneithelial), Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-453/2019-09-19\\_Geltende-Fassung\\_Pembrolizumab\\_nAWG\\_D-448.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-453/2019-09-19_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-448.pdf).
  20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. September 2019 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Platteneithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 07.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-452/2020-01-28\\_Geltende-Fassung\\_Pembrolizumab-nAWG\\_D-447.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-452/2020-01-28_Geltende-Fassung_Pembrolizumab-nAWG_D-447.pdf).
  21. **Han S, Hong Y, Liu T, Wu N, Ye Z.** The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(18):14619-14629.
  22. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3484-3515.
  23. **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.

24. **Hess LM, DeLozier AM, Natanegara F, Wang X, Soldatenkova V, Brnabic A, et al.** First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018;10(12):6677-6694.
25. **Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al.** Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(33):e11936.
26. **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.
27. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Leitlinienreport\\_1.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf).
28. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
29. **Li S, Zhang S, Liu J, Yang C, Zhang L, Cheng Y.** The effect of PD-L1/PD-1 immunotherapy in the treatment of squamous non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Thorac Dis* 2019;11(11):4453-4463.
30. **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.
31. **Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G.** First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): a systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2019;11(7):2899-2912.
32. **Liu Y, Zhou S, Du Y, Sun L, Jiang H, Zhang B, et al.** Efficacy and safety of programmed death 1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:4619-4630.
33. **Luo W, Wang Z, Tian P, Li W.** Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(10):1851-1859.
34. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3488-3515.
35. **National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG).** Diagnosis, staging and treatment of patients with Lung Cancer [online]. 01.11.2017. Dublin (IRE): Department of Health; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. (National Clinical Guideline; Band 16). URL: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>.
36. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer [online]. London

- (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 19.05.2020]. (NICE technology appraisal guidance; Band 406). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406#>.
37. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Lung cancer: diagnosis and management [online]. 03.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 19.05.2020]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
  38. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 19.05.2020]. (NICE technology appraisal guidance; Band 531). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>.
  39. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 19.05.2020]. (NICE technology appraisal guidance; Band 557). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557>.
  40. **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.
  41. **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.
  42. **Shen K, Cui J, Wei Y, Chen X, Liu G, Gao X, et al.** Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018;10(12):6636-6652.
  43. **Tun AM, Thein KZ, Thein WL, Guevara E.** Checkpoint inhibitors plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Future Sci OA* 2019;5(9):Fso421.
  44. **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>.
  45. **Wang C, Qiao W, Jiang Y, Zhu M, Shao J, Wang T, et al.** The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2020;235(5):4913-4927.
  46. **Xiao HQ, Tian RH, Zhang ZH, Du KQ, Ni YM.** Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:1471-1476.
  47. **Zhao S, Gao F, Zhang Y, Zhang Z, Zhang L.** Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018;142(8):1676-1688.
  48. **Zhou Y, Chen C, Zhang X, Fu S, Xue C, Ma Y, et al.** Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):155.
  49. **Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al.** First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):120.

## Anhang

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-randomised, experimental trial</li> <li>• Cohort study</li> <li>• Case-control study</li> <li>• Interrupted time series with a control group</li> </ul>	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-randomised, experimental trial</li> <li>• Cohort study</li> <li>• Case-control study</li> </ul>
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historical control study</li> <li>• Two or more single arm study</li> <li>• Interrupted time series without a parallel control group</li> </ul>	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historical control study</li> <li>• Two or more single arm study</li> </ul>
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

Abbildung 2: NHMRC Evidence Hierarchy (Australian Government Cancer Council Australia)

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

**2020-B-134**

**Kontaktdaten**

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 (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Erstlinienbehandlung des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit zuvor unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasierten, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist die systemische Therapie, als

- gezielte Therapie bei Nachweis prädiktiver genetischer Aberrationen (Treibermutationen)
- Immunchemo- oder Immuntherapie bei Fehlen prädiktiver genetischer Aberrationen

Bei Patienten ohne Nachweis einer aktivierenden, genetischen Aberration besteht der Standard in der Kombination eines PD-1- oder PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitors mit platinhaltiger Chemotherapie über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor. Beim Einsatz der optimalen Chemotherapie wird nach der Histologie, d. h. zwischen Plattenepithel- und Nichtplattenepithelkarzinom differenziert. Bei Nachweis einer hohen Expression von PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) kann die Therapie allein mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor durchgeführt werden. Bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie wird eine platinhaltige Chemotherapie empfohlen.

Die Empfehlung zur gezielten Therapie bei Nachweis prädiktiver genetischer Aberrationen bezieht sich nicht nur auf *EGFR* und *ALK*. Auch bei Patienten mit aktivierenden Aberrationen von *BRAF V600*, *ROS1* und *NTRK* wird eine gezielte Erstlinientherapie eingesetzt, jeweils in Abwägung gegenüber den anderen zugelassenen Therapieoptionen.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Erstlinientherapie des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ist die Kombination aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und platinhaltiger Chemotherapie, bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression auch die Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor.

**Kontaktdaten**

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 (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

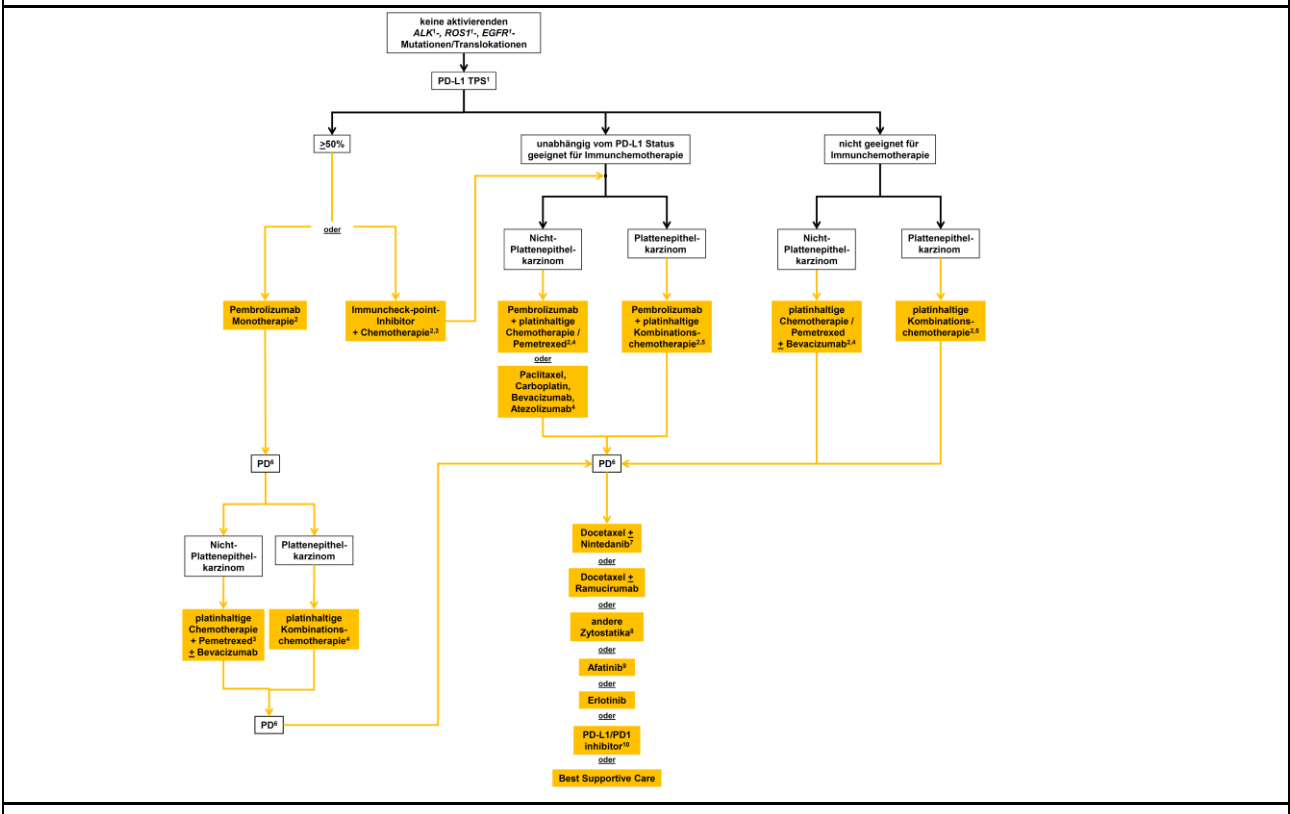
Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen

Stand des Wissens

35 – 40 % der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten ist der Therapieanspruch palliativ [1, 2, 3]. Ausnahme sind Patienten im neu definierten Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt. Bei Patienten mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel palliativ. Die mediane Überlebenszeit lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Die aktuellen Therapie-Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie bei Patienten ohne prädiktive Treibermutation ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 2: Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien**



## Kontaktdaten

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 (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen

Legende: <sup>1</sup>PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); <sup>2</sup> wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; <sup>3</sup> Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; <sup>4</sup> Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed; <sup>5</sup> Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; <sup>6</sup> CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; <sup>7</sup> Nintedanib nur bei Adenokarzinom; <sup>8</sup> Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; <sup>9</sup> Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; <sup>10</sup> PD-1/PD-L1 Inhibitor: Azetolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (TPS  $\geq 1\%$ ); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; <sup>11</sup> PD-1/PD-L1 Inhibitor: Azetolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (TPS  $\geq 1\%$ );

Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Patientenmanagement.

Bei Patienten ohne genetische Aberrationen, für die zielgerichtete Arzneimittel zugelassen sind, gelten folgende Empfehlungen:

- Expression des Immunmarkers PD-L1 auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen
  - Die Monotherapie mit dem Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab führt gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; 30,2 vs 14 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,50 Median 4,3 Monate) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen [4, 5]. Daten eines Vergleichs von Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Pembrolizumab + Kombinationschemotherapie liegen bisher nicht vor.
  - Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie ist eine Alternative, siehe unten. Bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie war die Kombinationstherapie der Monotherapie im indirekten Vergleich in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit überlegen. Bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie waren die Kombinations- und die Monotherapie im indirekten Vergleich in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit etwa gleichwertig. Die Zahl der Patienten mit plattenepithelialer Histologie in der Zulassungsstudie zur Pembrolizumab-Monotherapie war niedrig. Patienten mit einer hohen Tumorlast und einem hohen Remissionsdruck könnten besonders von einer Kombinationstherapie profitieren.
- unabhängig von der PD-L1 Expression auf den Tumorzellen
  - Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt die Kombination von Pembrolizumab mit

### Kontaktdaten

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 (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen

Chemotherapie (Platin/Pemetrexed) gegenüber Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,56; Median 11,3 Monate) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,48; Median 3,9 Monate) [6]. Der relative Gewinn durch Pembrolizumab steigt mit dem Grad der PD-L1-Expression, ist aber auch in der Gruppe der PD-L1 negativen Patienten signifikant in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit (HR 0,52).

- Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP): gegenüber BCP zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; Median 5,5 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; Median 1,5 Monate) [7, 8].
- Bei Plattenepithelkarzinomen wird durch die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (Platin/Paclitaxel) gegenüber Chemotherapie eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,63; Median 4,6 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,56; Median 1,6 Monate) erreicht [9].
- Bei Entscheidung für eine ausschließliche Chemotherapie ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Kombinationen sind mit einer höheren Therapie-assoziierten Toxizität belastet. Die meisten Erfahrungen liegen mit platinhaltigen Kombinationen vor. Mit Cisplatin werden signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind die beiden Platinderivate äquieffektiv [10]. Die Wahl orientiert sich vor allem an der beim individuellen Patienten zu erwartenden Toxizität. Nicht-platinhaltige Kombinationen haben niedrigere Remissionsraten als platinhaltige Kombinationen.
- Bei stabiler Erkrankung (Stable Disease) sollte die platinhaltige Erstlinientherapie nach 4 Zyklen beendet werden. Bei Ansprechen sollten Kombinationstherapien nach 4-6 Zyklen beendet werden.
- Bei mindestens stabiler Erkrankung kann die Therapie mit Einzelsubstanzen fortgesetzt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert. Optionen sind [1, 2, 3]
  - Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom
  - TPS  $\geq$ 50%: Pembrolizumab – Monotherapie alle 3 Wochen; in der Zulassungsstudie wurde Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen gegeben
  - TPS <50% und Nicht-Plattenepithelkarzinom: Pembrolizumab + Pemetrexed alle 3 Wochen im Anschluss an die Kombinations-Immunchemotherapie; in der Zulassungsstudie wurde Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen gegeben.

### Kontaktdaten

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 (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen

### **Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja

- Bei Patienten in sehr reduziertem Allgemeinzustand, vor allem aufgrund von Komorbidität, wird die Therapieintensität angepasst oder als Best Supportive Care durchgeführt.
- Bei Patienten mit einer solitären Organmetastase oder bis zu 3 solitären ZNS Metastasen (oligometastasierte Erkrankung) kann ein Therapiekonzept mit einem potentiell kurativen Ansatz angeboten werden [2, 3]. Hier wird ein multimodales Therapiekonzept empfohlen. Dieses kann eine systemische Induktionstherapie entsprechend dem o. a. Vorgehen enthalten, gefolgt von einer optimalen, organbezogenen Lokaltherapie.
- Bei der Immuntherapie wird nach dem Grad der PD-L1 Expression differenziert, siehe oben.
- Bei der Chemotherapie wird nach der Histologie differenziert (Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithelkarzinom)

### Referenzen

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <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, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl3:iii27-39, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199)
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)

### Kontaktdaten

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 (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen

5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
6. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 378:2078-2092, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
7. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 378:2288-2301, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
8. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:924-937, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
9. Paz-Ares L, Luft A, Vicent D et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. New Engl J Med 379:2040-2051, 2018. DOI : [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865)
10. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. J Natl. Cancer Inst 99:847-857, 2007. DOI: [10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196)