

Zusammenfassende Dokumentation

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

Atezolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$,
adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie)

Vom 20. März 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	45

5.1	Stellungnahme Roche Pharma AG	45
5.2	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH	75
5.3	Stellungnahme Amgen GmbH.....	80
5.4	Stellungnahme Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	90
5.5	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	97
5.6	Stellungnahme BeiGene Germany GmbH.....	101
5.7	Stellungnahme AIO, DGHO, DGP	106
D.	Anlagen	128
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	128
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq) am 4. Juli 2022 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 5. Januar 2023 wurde eine Befristung bis zum 1. April 2024 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 17. August 2023 durch eine Befristung bis zum 1. Oktober 2024 verlängert.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tecentriq am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 26. September 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.2.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

Beobachtendes Abwarten

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

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

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

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

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

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

- zu 1. Neben Atezolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Pembrolizumab und Vinorelbin zugelassen.
- zu 2. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC kann im Einzelfall nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie eine Strahlentherapie folgen. Diese wird aber nicht regelhaft angewendet. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA daher davon aus, dass eine Strahlentherapie nur im Einzelfall für wenige Patientinnen und Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024)
 - Atezolizumab (Beschluss vom 5. Januar 2023)

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

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.

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

Die Empfehlungen in Leitlinien^{2,3,4,5} zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC/AJCC⁶.

Es ergeben sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der 7. Edition UICC, die der Studie IMpower010 zugrunde lag. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien II bis IIIA nach TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt.

In der S3-Leitlinie wird empfohlen, Patientinnen und Patienten mit NSCLC (ohne EGFR oder ALK Alteration) im Stadium II oder IIIA nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr anzubieten. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Atezolizumab handelt, scheidet Atezolizumab selber als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Zudem steht der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab unabhängig von der PD-L1-Expression für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC (ohne EGFR oder ALK Alteration) und nach platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung (Zulassung vom 12.10.2023). In der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 17.10.2024). Laut aktueller S3-Leitlinie sollte eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1 Status angeboten werden. Zum Hintergrund dieser Empfehlung wird in der Leitlinie angegeben, dass der Überlebensvorteil in der pivotalen Studie in den einzelnen PD-L1 Expressionsgruppen sehr heterogen und auch unterschiedlich zu Studien von Pembrolizumab im Stadium IV war. Dabei war in der Kohorte mit PD-L1 Expression $\geq 50\%$ die Verbesserung des DFS nicht signifikant.²

Diesbezüglich wird in der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und

² Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 3.0 – März 2024; AWMF-Registernummer: 020-007OL

³ Daly ME et al., 2024. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019. Lung cancer: diagnosis and management.

⁵ Pisters K et al., 2022. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update

⁶ Union for International Cancer Control / American Joint Committee of Cancer

Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) zur vorliegenden Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass ein Vergleich gegenüber Pembrolizumab formal aufgrund der Zulassung möglich sei, aber dass für Pembrolizumab in der Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression > 50 % kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo gezeigt wurde. In der Stellungnahme wird die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten als angemessen betrachtet.

In der Gesamtschau wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet für den vorliegenden Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Atezolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet nach Ablauf der Befristung als zweckmäßige Vergleichstherapie das beobachtende Abwarten festzulegen. Das beobachtende Abwarten stellt insbesondere auf entsprechende Nachsorgeuntersuchungen ab, die in der medizinischen Versorgung nach vollständiger Tumorresektion durchgeführt werden.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Nutzenbewertung Ergebnisse aus der multizentrische, offenen randomisierten Studie IMpower010 vor, in der Atezolizumab mit Best-Supportive-Care (BSC) verglichen wird. Der durchgeführte BSC-Vergleich in der Studie IMpower010 entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die im Oktober 2015 gestartete und noch laufende Studie wird in 204 Studienzentren in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB – IIIA (UICC/AJCC Klassifikation nach der 7. Edition) nach vollständiger Tumorresektion unabhängig von der PD-L1-Expression sowie vom EGFR- und ALK-Mutationsstatus eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1). Zudem mussten die Patientinnen und Patienten für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet sein.

Die Studie gliedert sich in eine Rekrutierungsphase sowie eine anschließende Randomisierungsphase. In der Rekrutierungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten (N = 1280) eine adjuvante cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie nach prüfärztlicher Wahl (Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed) für bis zu 4 Zyklen.

In die Randomisierungsphase der Studie wurden insgesamt 1005 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Atezolizumab (N = 507) oder BSC (N = 498) zugeteilt.

Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore

eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen beziehungsweise einen unbekannten Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Insgesamt umfasst die Teilpopulation 106 Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm und 103 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

In der Studie IMpower010 betrug die Zeit zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für ca. 35 % der Patientinnen und Patienten mehr als 60 Tage. Laut Leitlinienempfehlung⁷ sollte die adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen. Subgruppenauswertungen des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientinnen und Patienten mit ≤ 60 beziehungsweise > 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS zeigten keine statistisch signifikante Effektmodifikation. In der Nutzenbewertung wird jedoch darauf verwiesen, dass sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen die adjuvante Chemotherapie ≤ 60 Tage leitliniengerecht nach Tumorresektion begonnen wurde, ausgeprägtere Effekte im Vergleich zu der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie lagen, zeigten.

Für die laufende Studie IMpower010 liegen aktuell 3 Datenschnitte vor:

- 21.01.2021 (Interimsanalyse des DFS nach 193 Ereignissen (geplant nach etwa 190 Ereignissen))
- 18.04.2022 (Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 251 Ereignissen (geplant nach etwa 254 Ereignissen))
- 26.01.2024 (Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 316 Ereignissen und finale Analyse des DFS nach 240 Ereignissen (geplant nach etwa 237 Ereignissen))

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für alle Endpunkte den 3. Datenschnitt zur Nutzenbewertung heran.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 5. Januar 2025 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie IMpower010 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können. Insbesondere lagen die Daten zur präspezifizierten finalen Analyse des krankheitsfreien Überlebens zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts der Studie IMpower010 nicht vor, deswegen wurde die Aussagekraft der Studie als limitiert eingeschätzt und es verblieben Unsicherheiten.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie IMpower010 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die geforderten Auswertungen vor, sodass die Befristungsaufgaben insgesamt als umgesetzt angesehen werden.

Zu verbleibenden Limitationen der Studie IMpower010

In der Studie IMpower010 erfolgte der Ausschluss einer zerebralen Metastasierung entweder mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder mittels Computertomografie (CT)-Untersuchung. Gemäß Leitlinien ist allerdings nur das MRT das Verfahren der Wahl zur

⁷ Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 3.0 – März 2024; AWMF-Registernummer: 020-007OL

Detektion von Hirnmetastasen, so dass weiterhin eine Unsicherheit besteht, ob Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden.

Zusätzlich erfolgte der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMpower010 auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Basierend auf den im Dossier vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird ein Teil der Patientinnen und Patienten nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC nicht mehr den Stadien II bis IIIA zugeordnet. Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen, bei 11 %.

Insgesamt bestehen somit weiterhin Unsicherheiten dahingehend, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Anhand der Angaben für die relevante Teilpopulation zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ist für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt wird dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben und umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres NSCLC und Tod (ohne vorheriges Rezidiv).

Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach vollständiger Tumorresektion bis zum vorliegenden Datenschnitt ein Rezidiv erleiden oder bei denen ein neues primäres NSCLC auftritt oder die versterben. Als Ereignis gilt das erste qualifizierende Ereignis.

Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, neuen primären NSCLC oder Tod, je nachdem, was zuerst auftritt.

In der unverblindeten Studie IMpower010 wurde das krankheitsfreie Überleben durch Prüferinnen und Prüfer bewertet. Mit der Studienprotokollversion 9 wurde zusätzlich eine retrospektive zentrale, verblindete Beurteilung (BICR, blinded independent central review) durch eine unabhängige Prüfeinrichtung (IRF, independent review facility) ermöglicht.

Diese zentrale Beurteilung lag zum aktuellen Datenschnitt für etwa 94 % der Patientinnen und Patienten vor, es gingen also nicht alle Studienteilnehmenden in diese Bewertung ein. Weiter beinhaltet die vorliegende Auswertung zum DFS gemäß BICR keine Auflistung der einzelnen qualifizierenden Ereignisse. Da sich aber auf Grundlage der vorgelegten Auswertungen keine relevanten Unterschiede zwischen der Bewertung des DFS durch BICR oder durch Prüferärztinnen und Prüferärzte zeigen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die präspezifizierten Auswertungen durch Prüferärztinnen und Prüferärzte herangezogen.

In beiden Endpunkten (Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Der (Hoch-)Risikozeitraum wird mit der vorliegenden Beobachtungszeit als abgedeckt angesehen.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie IMpower010 traten in beiden Studienarmen bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE liegen keine verwertbaren Daten vor.

Weitere spezifische UE

Für die Endpunkte Fieber (PT, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend lässt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE für die Behandlung mit Atezolizumab feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Atezolizumab vor.

Gesamtbewertung

Die Nutzenbewertung von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, basiert auf Ergebnissen der Studie IMpower010 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen beziehungsweise einen unbekannten Mutationsstatus dieser Gene aufweisen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE für die Behandlung mit Atezolizumab. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Atezolizumab vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben und dem deutlichen Vorteil im Endpunkt Rezidive Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht in Frage.

Im Ergebnis wird für Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen Phase-III-Studie IMpower010.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie IMpower010 wird als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Rezidive wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Für die SUE und schweren UE wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingeschätzt.

Für Therapieabbruch aufgrund von UE ergibt sich durch das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten dahingehend, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen, da sowohl für einen Anteil der Patientinnen und Patienten der Nachweis von Hirnmetastasen nicht leitlinienkonform erfolgte als auch ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht mehr den Stadien II bis IIIA nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC zugeordnet werden kann.

Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen dadurch limitiert, dass keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden sind.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 5. Januar 2023:

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben“.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird wie folgt bestimmt: Beobachtendes Abwarten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab wurden Ergebnisse aus der randomisierten, offenen Studie IMpower010 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Unsicherheiten ergeben sich aufgrund von unzureichenden Folgetherapien im Vergleichsarm.

In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Atezolizumab.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE für die Behandlung mit Atezolizumab. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Atezolizumab vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben und dem deutlichen Vorteil im Endpunkt Rezidive Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht in Frage.

Im Ergebnis wird für Atezolizumab ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Unsicherheiten ergeben sich insgesamt daraus, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen, da für einen Teil der Nachweis von Hirnmetastasen nicht leitlinienkonform erfolgte als auch ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht mehr den Stadien II bis IIIA nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage UICC/AJCC zugeordnet werden kann.

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

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers beinhaltet Über- oder Unterschätzungen, die mit Unsicherheiten einhergehen. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Unsicherheiten ergeben sich unter anderen dadurch, dass sich der pharmazeutische Unternehmer bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auf die 7. Auflage UICC bezieht. Durch die nunmehr 8. UICC-Auflage ergeben sich teilweise Änderungen in den Stadienklassifikationen und den Anteilswerten für die einzelnen Stadien, die sich auf mehrere Herleitungsschritte auswirken, insbesondere auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko gemäß Fachinformation.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko herangezogenen Publikation (Kraywinkel et al. (2018)) konnte für die Zuordnung der Tumorstadien gemäß UICC nur in ca. 80 % der NSCLC-Fälle eine Zuordnung der Tumorstadien vorgenommen werden. Die Anteilswerte je Stadium würden möglicherweise anders ausfallen, sofern Angaben für diejenigen Fälle mit unbekanntem UICC-Stadium vorgelegen hätten.

Hinsichtlich des Anteils von Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion ergeben sich Unsicherheiten, da sich die herangezogenen Anteilswerte jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus dem Abzug der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation beziehungsweise mit ALK-positivem NSCLC, da sich beide Anteils-Schätzungen unter anderem auf abweichende Krankheitsstadien beziehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Atezolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene

Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

Basierend auf den Angaben der Fachinformation ist die Behandlungsdauer für die adjuvante Therapie mit Atezolizumab auf 12 Monate begrenzt, kann aber patientenindividuell kürzer sein. Vor diesem Hintergrund werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar		

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1875 mg	17,0	17 x 1 875 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar			

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 1 875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne

Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

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

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

kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

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

Fachinformation zu Atezolizumab (Tecentriq); Tecentriq 840 mg/1 200 mg; Stand: Dezember 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. April 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 26. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Atezolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 18. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2025 4. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Atezolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie)

Vom 20. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 10.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Atezolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 5. Januar 2023 (BAnz AT 17.02.2023 B4), zuletzt geändert am 17. August 2023, werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. März 2025 (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Atezolizumab

Beschluss vom: 20. März 2025

In Kraft getreten am: 20. März 2025

BAnz AT 30.04.2025 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Juni 2022):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK (anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁸

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-102), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Therapieabbruch aufgrund von UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie IMpower010

- Studiendesign: RCT, offen, parallel
- Vergleich: Atezolizumab versus Best-Supportive-Care (BSC)
- Datenschnitt: 26. Januar 2024

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	106	n. e. 22 (20,8)	103	87,1 [72,0; n.e.] 41 (39,8)	0,47 [0,28; 0,80] 0,005

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Rezidive					
Rezidivrate	106	- 34 (32,1)	103	- 55 (53,4)	RR: 0,61 [0,44; 0,84] 0,002 ^b
lokales Rezidiv	106	- 4 (3,8 ^c)	103	- 8 (7,8)	-
regionäres Rezidiv	106	- 12 (11,3 ^c)	103	- 8 (7,8)	-
Fernrezidiv ^d	106	- 11 (10,4 ^c)	103	- 28 (27,2)	-
Neuer primärer Lungenkrebs	106	- 1 (0,9 ^c)	103	- 3 (2,9)	-
Tod ohne Rezidiv	106	- 6 (5,7)	103	- 8 (7,8)	-
Krankheitsfreies Überleben	106	n. e. 34 (32,1)	103	42,9 [32,0; n. b.] 55 (53,4)	0,52 [0,33; 0,80] 0,003

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert
kein Endpunkt in dieser Kategorie erhoben					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab versus BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	104	99 (95,2)	101	71 (70,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	104	16 (15,4)	101	4 (4,0)	3,88 [1,34; 11,22] 0,006
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	104	21 (20,2)	101	11 (10,9)	1,85 [0,94; 3,65] 0,070
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	104	20 (19,2)	101	0 (0)	39,83 [2,44; 649,84] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UE (UE, SUE, schwere UE)	keine verwertbaren Daten				
Fieber (PT, UE)	104	11 (10,6)	101	0 (0)	22,34 [1,33; 374,20] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	104	36 (34,6)	101	6 (5,9)	5,83 [2,57; 13,23] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	104	7 (6,7)	101	0 (0)	- 0,008
a. HR und KI berechnet mit dem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium b. RR, KI und p-Wert berechnet mit dem Log-Binomial-Modell; adjustiert bezüglich Geschlecht, Tumorhistologie und Krankheitsstadium c. Berechnung durch das IQWiG d. Von den Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiv hatten 1 beziehungsweise 11 Patientinnen und Patienten im Interventions- beziehungsweise Vergleichsarm ZNS-Rezidive					

- e. Berechnung durch das IQWiG; RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach Martín Andrés A et al. ⁹). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- f. Die Darstellung wurde aus Modul 4 A des pharmazeutischen Unternehmers übernommen. Der Abbruch bezieht sich auf die Behandlung mit Atezolizumab. Im Vergleichsarm hatte 1 Patientin / Patient die Therapie BSC abgebrochen. Es ist unklar, welche supportive Maßnahme genau abgebrochen wurde.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentralnervensystem

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

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

ca. 700 bis 890 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

⁹ Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	66 213,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. März 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Atezolizumab
(Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom,
PD-L1-Expression ≥ 50 %, adjuvante Therapie
nach Resektion und Chemotherapie)

Vom 20. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BANz AT 10.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Atezolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 5. Januar 2023 (BANz AT 17.02.2023 B4), zuletzt geändert am 17. August 2023, werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. März 2025 (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Juni 2022):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-102), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑ ↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓ ↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Therapieabbruch aufgrund von UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:

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

Studie IMpower010

- Studiendesign: RCT, offen, parallel
- Vergleich: Atezolizumab versus Best-Supportive-Care (BSC)
- Datenschnitt: 26. Januar 2024

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben	106	n. e. 22 (20,8)	103	87,1 [72,0; n. e.] 41 (39,8)	0,47 [0,28; 0,80] 0,005

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a

Rezidive

Rezidivrate	106	– 34 (32,1)	103	– 55 (53,4)	RR: 0,61 [0,44; 0,84] 0,002 ^b
lokales Rezidiv	106	– 4 (3,8 ^c)	103	– 8 (7,8)	–
regionäres Rezidiv	106	– 12 (11,3 ^c)	103	– 8 (7,8)	–
Fernrezidiv ^d	106	– 11 (10,4 ^c)	103	– 28 (27,2)	–
Neuer primärer Lungenkrebs	106	– 1 (0,9 ^c)	103	– 3 (2,9)	–



Tod ohne Rezidiv	106	– 6 (5,7)	103	– 8 (7,8)	–
Krankheitsfreies Überleben	106	n. e. 34 (32,1)	103	42,9 [32,0; n. b.] 55 (53,4)	0,52 [0,33; 0,80] 0,003

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert

kein Endpunkt in dieser Kategorie erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab		BSC		Atezolizumab versus BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^e

Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)

	104	99 (95,2)	101	71 (70,3)	–
--	-----	-----------	-----	-----------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	104	16 (15,4)	101	4 (4,0)	3,88 [1,34; 11,22] 0,006
--	-----	-----------	-----	---------	--------------------------------

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

	104	21 (20,2)	101	11 (10,9)	1,85 [0,94; 3,65] 0,070
--	-----	-----------	-----	-----------	-------------------------------

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

	104	20 (19,2)	101	0 ^f (0)	39,83 [2,44; 649,84] < 0,001
--	-----	-----------	-----	--------------------	------------------------------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Immunvermittelte UE (UE, SUE, schwere UE)	keine verwertbaren Daten				
Fieber (PT, UE)	104	11 (10,6)	101	0 (0)	22,34 [1,33; 374,20] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	104	36 (34,6)	101	6 (5,9)	5,83 [2,57; 13,23] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	104	7 (6,7)	101	0 (0)	– 0,008

a HR und KI berechnet mit dem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht, Tumorstadiologie und Krankheitsstadium

b RR, KI und p-Wert berechnet mit dem Log-Binomial-Modell; adjustiert bezüglich Geschlecht, Tumorstadiologie und Krankheitsstadium

c Berechnung durch das IQWiG

d Von den Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiv hatten 1 beziehungsweise 11 Patientinnen und Patienten im Interventions- beziehungsweise Vergleichsarm ZNS-Rezidive



- e Berechnung durch das IQWiG; RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach Martín Andrés A et al.²). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- f Die Darstellung wurde aus Modul 4 A des pharmazeutischen Unternehmers übernommen. Der Abbruch bezieht sich auf die Behandlung mit Atezolizumab. Im Vergleichsarm hatte 1 Patientin/Patient die Therapie BSC abgebrochen. Es ist unklar, welche supportive Maßnahme genau abgebrochen wurde.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentralnervensystem

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

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

circa 700 bis 890 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	66 213,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

² Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).



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

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

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. März 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. September 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Atezolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie)

Steckbrief

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

Fristen

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

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1118)

Modul 1

(PDF 419,47 kB)

Modul 2

(PDF 840,15 kB)

Modul 3

(PDF 1,12 MB)

Modul 4

(PDF 4,48 MB)

Anhang 4-G1 zu Modul 4

(PDF 35,22 MB)

Anhang 4-G2 zu Modul 4

(PDF 3,97 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1136/>

02.01.2025 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,73 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq)

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platin-basierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Mai 2022

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 998,92 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 274,82 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2025
 - Mündliche Anhörung: 10.02.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**
(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atezolizumab - 2024-10-01-D-1118*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 10.02.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Februar 2025 um 16:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	21.01.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.01.2025
Amgen GmbH	22.01.2025
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.01.2025
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2025
BeiGene Germany GmbH	23.01.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	24.01.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Berning	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Mårtensson	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Zortel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Frank-Teewag	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Luisoni	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Glas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Dauber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kähm	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie;						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie						
Hr. PD Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Huber	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	21.Januar.2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Non small cell lung cancer) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine Programmed death-ligand 1 (PD L1)-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) mutiertes oder ALK(anaplastische Lymphomkinase) positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1118) IQWiG-Bericht –Nr. 1905, Dossierbewertung A24-102, Version 1.0, 18.12.2025
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seit der Zulassungserweiterung von Atezolizumab am 07.06.2022 steht erwachsenen Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie eine neue adjuvante Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2022-07-15-D-828) sieht der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten aufgrund der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch ausstehenden finalen Analyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS) als nicht-quantifizierbar an. Der Beschluss wurde bis zum 01.10.2024 befristet. Mit dem vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung liegen nun aktuelle Daten aus der Studie IMpower010 vor. Der aktuelle Datenschnitt vom 26.01.2024 beinhaltet die finale Analyse des DFS sowie die zweite Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (OS). Diese Daten ermöglichen eine erneute Beurteilung des Zusatznutzens. Die aktuellen Daten bestätigen die bereits gezeigten Vorteile im Erstverfahren - es zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. Das Sterberisiko ist unter Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten um 53 % reduziert (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,47 [0,28; 0,80]; p = 0,0046).	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Umsetzung der Befristungsauflagen</u> Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 5. Januar 2025 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie IMpower010 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können. Insbesondere lagen die Daten zur präspezifizierten finalen Analyse des krankheitsfreien Überlebens zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts der Studie IMpower010 nicht vor, deswegen wurde die Aussagekraft der Studie als limitiert eingeschätzt und es verblieben Unsicherheiten. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie IMpower010 vorgelegt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die geforderten Auswertungen vor, sodass die Befristungsauflagen insgesamt als umgesetzt angesehen werden. Zu den weiteren Schwerpunkten wird unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ kommentiert.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, ist unter Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten um 48 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,80]; p = 0,0026). • In der Studie IMpower010 traten erwartungsgemäß mehr unerwünschte Ereignisse (UE) unter Atezolizumab auf als unter Beobachtendem Abwarten. Die UE waren jedoch mehrheitlich reversibel und gut behandelbar. Es ergaben sich keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale. Zusätzlich zeigt sich im indirekten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab eine Reduktion des Sterberisikos um nahezu die Hälfte und eine Reduktion des Rezidivrisikos um mehr als ein Drittel. Es lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab ableiten. <u>Einordnung der Ergebnisse im Kontext der IQWiG-Nutzenbewertung</u> Die Nutzenbewertung erfolgte ausschließlich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Beobachtendem Abwarten. Daher wurden die im Dossier vorgelegten Daten gegenüber Pembrolizumab nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der signifikante Vorteil von Atezolizumab gegenüber Beobachtendes Abwarten für den Endpunkt Gesamtüberleben wird anerkannt. Das IQWiG kommt jedoch zu dem Fazit, dass die vermeintlichen Mängel bei den verabreichten Folgetherapien sowohl bei dem Verzerrungspotential als auch bei der Bestimmung des Ausmaßes für den Endpunkt	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtüberleben berücksichtigt werden und schätzt Letzteres als nicht-quantifizierbar ein. Für den Endpunkt Rezidive erkennt das IQWiG in Übereinstimmung mit Roche einen beträchtlichen Zusatznutzen an. Des Weiteren heißt es, dass den positiven Effekten für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive negative Effekte der Kategorie Nebenwirkungen gegenüberstehen, die in der Gesamtschau zu einem geringen Zusatznutzen führen. <u>Position Roche</u> In Anbetracht zweier zugelassener und von den Leitlinien empfohlener Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sieht Roche Beobachtendes Abwarten als alleinige ZVT nicht mehr als adäquat an. Pembrolizumab stellt neben Beobachtendem Abwarten eine zusätzliche ZVT dar und der vorgelegte indirekte Vergleich ist relevant für die Nutzenbewertung. Bezüglich der vorgelegten Daten gegenüber Beobachtendem Abwarten konnte bereits in vorherigen Datenschnitten eine klinisch hochrelevante Verbesserung des Gesamtüberlebens mit Atezolizumab gezeigt werden. Dieser bereits berichtete erhebliche Vorteil kann auch zum aktuellen Datenschnitt bestätigt werden. Die Folgetherapien sind als grundsätzlich adäquat. Eventuell verbleibende Unsicherheiten bei den eingesetzten Folgetherapien im Rahmen der Studie IMpower010 sind nicht gravierend, stellen die klinisch relevanten und signifikanten Vorteile beim Gesamtüberleben nicht infrage und erlauben einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei den beobachteten UE handelt es sich um das bekannte Sicherheitsprofil von Atezolizumab. Diese UE sind bekannt und gut behandelbar. Sie stellen die positiven Effekte hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven und der Verlängerung des Gesamtüberlebens insgesamt nicht infrage. <u>Fazit:</u> Die aktuellen Daten der Studie IMpower010 bestätigen den erheblichen Vorteil von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten in der adjuvanten Therapie des NSCLC und zeigen einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Inhaltsverzeichnis der Stellungnahme Diese Stellungnahme adressiert mehrere Punkte des IQWiG-Berichts Nr. 1905 zur Nutzenbewertung von Atezolizumab, die aus Sicht von Roche durch den G-BA in seiner finalen Entscheidung berücksichtigt werden sollten. Hierbei handelt es sich um: 1. Bestimmung der ZVT 2. Quantifizierung des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung der Folgetherapien 3. Schweregrad der Endpunktkategorie Abbruch wegen UE 4. Gesamtbewertung des Zusatznutzens 5. Weitere Punkte: a) Verschiebung der Stadieneinteilung infolge der Aktualisierung der TNM-Klassifikation b) Zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7,8	1. Bestimmung der ZVT <u>Anmerkung IQWiG:</u> Das Vorgehen von Roche, neben Beobachtendem Abwarten auch Pembrolizumab als ZVT zu benennen, sei nicht sachgerecht. <u>Position Roche:</u> Es ist anzumerken, dass das Dokument "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie", welches in der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt wird, den Stand Mai 2022 aufweist. Infolgedessen bleibt unbeachtet, dass Pembrolizumab seit 2023 im gleichen Anwendungsgebiet (Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt) zugelassen wurde und bereits ein Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen hat. In der pivotalen Studie KEYNOTE 091 wurde eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten gezeigt und von der Zulassungsbehörde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis konstatiert (1, 2). In der aktuellen S3-Leitlinie und in der aktuellen Konsultationsfassung wird neben Atezolizumab (Empfehlungsgrad A) auch eine Empfehlung für	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie; S. 3ff: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie: Beobachtendes Abwarten [...] Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV: [...] Zu 4. [...]

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab (Empfehlungsgrad B) ausgesprochen (3, 4). Weiterhin werden beide Therapien im ESMO-MCBS (European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale) Score mit A bewertet (5). In Anbetracht zweier zugelassener und von den Leitlinien empfohlener Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sieht Roche Beobachtendes Abwarten als alleinige ZVT nicht mehr als adäquat an. Aus Sicht von Roche stellt Pembrolizumab neben Beobachtendem Abwarten eine zusätzliche ZVT dar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die ZVT wird durch den G-BA unter Berücksichtigung des aktuellen Zulassungsstatus, aktuellen Leitlinien-Empfehlungen und des heutigen Versorgungsstandards überprüft. Aus Sicht von Roche stellt Pembrolizumab neben Beobachtendem Abwarten eine zusätzliche ZVT dar und auch der vorgelegte indirekte Vergleich ist relevant für die Nutzenbewertung.	Die Empfehlungen in Leitlinien^{2,3,4,5} zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC/AJCC6. Es ergeben sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der 7. Edition UICC, die der Studie IMpower010 zugrunde lag. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien II bis IIIA nach TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt. In der S3-Leitlinie wird empfohlen, Patientinnen und Patienten mit NSCLC (ohne EGFR oder ALK Alteration) im Stadium II oder IIIA nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr anzubieten. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Atezolizumab handelt, scheidet Atezolizumab selber als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zudem steht der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab unabhängig von der PD-L1-Expression für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC (ohne EGFR oder ALK Alteration) und nach platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung (Zulassung vom 12.10.2023). In der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 17.10.2024). Laut aktueller S3-Leitlinie sollte eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1 Status angeboten werden. Zum Hintergrund dieser Empfehlung wird in der Leitlinie angegeben, dass der Überlebensvorteil in der pivotalen Studie in den einzelnen PD-L1 Expressionsgruppen sehr heterogen und auch unterschiedlich zu Studien von Pembrolizumab im Stadium IV war. Dabei war in der Kohorte mit PD-L1 Expression $\geq 50\%$ die Verbesserung des DFS nicht signifikant. Diesbezüglich wird in der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) zur vorliegenden Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass ein Vergleich gegenüber Pembrolizumab formal aufgrund der Zulassung

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		möglich sei, aber dass für Pembrolizumab in der Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1- Expression > 50 % kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo gezeigt wurde. In der Stellungnahme wird die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten als angemessen betrachtet. In der Gesamtschau wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet für den vorliegenden Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Atezolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet nach Ablauf der Befristung als zweckmäßige Vergleichstherapie das beobachtende Abwarten festzulegen. Das beobachtende Abwarten stellt insbesondere auf entsprechende Nachsorgeuntersuchungen ab, die in der medizinischen Versorgung nach vollständiger Tumorresektion durchgeführt werden.
I.29-33, I.36-38	2. Quantifizierung des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung der Folgetherapien <u>Anmerkung IQWiG:</u> Beim Einsatz der Folgetherapien im Rahmen der Studie IMpower010 gäbe es gravierende Mängel, welche für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt werden. Aufgrund der Größe des Effekts beim Endpunkt Gesamtüberleben sei dieser	Aus den Tragenden Gründen zum Endpunkt Mortalität; S. 8f.: Mortalität Gesamtüberleben Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von

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)
	eingeschränkt interpretierbar, das Ausmaß aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht quantifizierbar. Zudem merkt das IQWiG weitere Punkte an: a. Das IQWiG erkennt an, dass auch für Patienten mit Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder Strahlentherapie angezeigt ist und folgt damit der Argumentation von Roche. Jedoch hätte laut IQWiG im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung ein leitlinienkonformer Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie für alle Patienten mit Rezidiv erfolgen müssen. b. Das IQWiG kritisiert, dass 50 % der Patienten mit Rezidiv keinen Checkpoint-Inhibitor bzw. keine zielgerichtete Therapie erhalten hätten. c. Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass die zu beantwortende Fragestellung sei, ob das Gesamtüberleben verbessert würde, wenn als krankheitsfrei geltende Patienten die Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor adjuvant erhalten, anstatt wie bisher erst nach dem Auftreten eines manifesten Rezidivs. <u>Position Roche:</u>	Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der Angaben für die relevante Teilpopulation zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ist für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit Atezolizumab konnte bereits in vorherigen Datenschnitten eine klinisch hochrelevante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Beobachtendem Abwarten gezeigt werden. Dieser bereits berichtete erhebliche Vorteil konnte auch zum aktuellen Datenschnitt bestätigt werden. Das Sterberisiko wird unter Atezolizumab mehr als halbiert (OS: HR [95 %-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; $p = 0,0046$). Die Belastbarkeit der Ergebnisse wird durch eine deutliche und konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven weiter unterstrichen. Die erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von Atezolizumab begründet sich in einer signifikanten und klinisch relevanten Vermeidung von Rezidiven. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wurde unter Atezolizumab nahezu halbiert (DFS: HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,80]; $p = 0,0026$). Fernrezidive waren unter Atezolizumab um fast zwei Drittel reduziert. Einflüsse der Folgetherapien auf das beobachtete Gesamtüberleben in der Studie IMpower010 sind nicht auszuschließen. Mögliche Unsicherheiten können sich auf die Bewertung des Verzerrungspotentials niederschlagen, wie auch bei anderen Verfahren geschehen (6, 7). Mögliche Unsicherheiten sollten sich jedoch nicht zusätzlich auf das Ausmaß des Zusatznutzens	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auswirken. Wie von Roche im vorherigen und aktuellen Nutzenbewertungsverfahren angemerkt und wie auch von den Fachgesellschaften dargelegt, sind die beobachteten Folgetherapien durchaus plausibel (8, 9). Aus Sicht von Roche ist es nicht sachgerecht, von gravierenden Mängeln auszugehen und den erheblichen Vorteil beim Gesamtüberleben infrage zu stellen. Zu a) Aus Sicht von Roche erkennt das IQWiG bei seiner Argumentation zwei Aspekte. 1. Wie auch von den klinischen Experten im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Atezolizumab betont, handelt es sich bei Patienten mit Rezidiv nach einer adjuvanten Behandlung um ein heterogenes Kollektiv. Eine Vielzahl von Faktoren beeinflussen die Art der Folgetherapie: Einige Patienten befinden sich trotz Rezidiv weiterhin in einer kurativen Situation, für andere besteht beispielsweise aufgrund eines zu kurzen behandlungsfreien Intervalls keine Indikation für eine Erstlinienbehandlung nach Leitlinien. Bei Fernrezidiven hat neben der systemischen Therapie auch eine Bestrahlung von z.B. isolierten Hirnmetastasen oder Knochenmetastasen ihren	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellenwert. Bei einigen Patienten verändert sich der PD-L1-Status zwischen initialer Diagnose und Rezidiv. Das Patientenkollektiv nach einem Rezidiv ist demnach nicht deckungsgleich mit der Situation eines primär metastasierten NSCLC-Patienten, auf welche Therapieempfehlungen das IQWiG maßgeblich in dieser Situation verweist. Die Art der Folgetherapie wird vom behandelnden Arzt zusammen mit dem Patienten in Abhängigkeit des Rezidivmusters, der jeweiligen Tumorausbreitung und der individuellen Situation des Patienten bestimmt. Eine regelhaft einheitliche Behandlung dieses Patientenkollektivs nach Leitlinien für das fortgeschrittene und metastasierte NSCLC ist entgegen der Sichtweise des IQWiG nicht zu erwarten. Auch im Falle der Studie IMpower010 wurden die Folgetherapien nicht durch das Studienprotokoll vorgegeben, sondern erfolgten patientenindividuell. 2. Es ist nicht für alle Patienten in der Studie IMpower010 von einem weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung auszugehen. So erlitten zwar 47 Patienten im Kontrollarm ein Rezidiv, jedoch verstarben lediglich 33 Patienten bis zum aktuellen Datenschnitt infolge ihres Rezidivs.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zu b) Wie oben beschrieben und wie auch das IQWiG anerkennt, besteht aus Sicht von Roche nicht für alle Patienten mit Rezidiv die Indikation für eine systemische Therapie und somit für einen Checkpoint-Inhibitor. Bezogen auf die Patienten im Kontrollarm mit Rezidiv, für die eine systemische Therapie indiziert war (n=29), hat ein relevanter Anteil von 72,4 % eine Krebsimmuntherapie-basierte (58,6 %) oder zielgerichtete (13,8 %) Therapie erhalten. Zu c) Wie das IQWiG auf Seite I.14 schreibt und wie auch in den Tragenden Gründen des G-BA aus dem ersten Verfahren zu lesen ist, ist die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich mit Beobachtendem Abwarten als ZVT zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv (10, 11). Nur diese Fragestellung ist für die Nutzenbewertung von Relevanz und Grundlage der Studie IMpower010. Zumal erkennt das IQWiG bei der neu aufgemachten Fragestellung, dass sich Patienten im adjuvanten Setting in einer kurativen Situation befinden und im fortgeschrittenen Stadium in eine palliative	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Situation übergehen. Dies bedeutet einen Verlust der Aussicht auf Heilung. Daher ist es besonders wichtig, Rezidive in den frühen Stadien zu vermeiden. Denn auch wenn sich die Behandlungsoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verbessert haben, so ist ein Langzeitüberleben doch die Ausnahme, das Versterben an einem metastasierten NSCLC die Regel. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die gewählte Art der Behandlung bei Rezidiven in der Studie IMpower010 ist unter Berücksichtigung der aufgetretenen Rezidivmuster, der individuellen Krankheitssituationen und dem Mutationsstatus in beiden Behandlungsarmen adäquat auf die individuelle Situation der Patienten abgestimmt. Mögliche verbleibende Unsicherheiten bei den eingesetzten Folgetherapien im Rahmen der Studie IMpower010 sind nicht gravierend, stellen die klinisch relevanten und signifikanten Vorteile beim Gesamtüberleben nicht in Frage und erlauben einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.45	3. Schweregrad der Endpunktkategorie Abbruch wegen UE <u>Anmerkung IQWiG:</u> Aus dem Nutzendossier von Roche gehe nicht hervor, ob der Endpunkt Abbruch wegen UE als schwerwiegend einzuordnen sei. Das IQWiG ordnet den Endpunkt Abbruch wegen UE als schwerwiegend ein, da 52 % der UE, die zum Abbruch der Therapie geführt haben, einen Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 haben. <u>Position Roche:</u> Der Endpunkt Abbruch wegen UE ist aus Sicht von Roche aus den folgenden Gründen als nicht schwerwiegend einzuordnen: Zur Bestimmung des Nutzens einer Therapie für einen Patienten ist zu beurteilen, ob die Therapie des Interventionsarms im Vergleich zur ZVT für den Patienten einen Vor- oder einen Nachteil darstellt. Die einzelnen dazu herangezogenen Endpunkte werden dabei kategorisiert. Zur Kategorisierung des Endpunktes Abbruch wegen UE ist auf die Therapiesituation und die Auswirkung für den Patienten zu schauen.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einzelne UE, die zum Abbruch geführt haben, werden in den entsprechenden Endpunkten der Verträglichkeit, wie schwere UE oder schwerwiegende UE, benannt und gehen dort in die Bewertung mit ein. Eine Einordnung des Endpunktes Abbruch wegen UE als schwerwiegend aufgrund des Schweregrades der zum Abbruch führenden UE führt damit zu einer „Doppelzählung“ und verfälscht die Saldierung von Nutzen und Risiken einer Behandlung. Die im Fall von Atezolizumab berichteten UE, die zu Therapieabbrüchen führten, waren zudem bis zum Datenschnitt bei 76,2 % der Patienten reversibel. UE Grad 3 und 4, die zum Abbruch führten, sind dabei sogar bei 100 % der Patienten als reversibel berichtet worden. In der Studie IMpower010 wird die aktive Therapie mit Atezolizumab gegen Beobachtendes Abwarten verglichen. Ein Therapieabbruch im Interventionsarm kann im Vergleich zum Kontrollarm nur dann zu einem Nachteil für einen Patienten führen, wenn dem Patienten eine Chance auf Therapie verloren geht. Im Falle der Studie IMpower010 kommt Patienten bei einem Abbruch wegen UE im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten im Kontrollarm demnach kein Nachteil zu. Des Weiteren ist im Fall der IMpower010 Studie die adjuvante Therapiesituation der Patienten zu beachten, bei der Patienten bei	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einschluss in die Studie als krankheitsfrei gelten. Durch eine Behandlung mit Atezolizumab wird die Chance auf Heilung bewahrt. In diesem Kontext sind die beobachteten UE entsprechend einzuordnen. Einhergehend damit wurde der Endpunkt Abbruch wegen UE in vergleichbaren Therapiesituationen (Pembrolizumab und Osimertinib in der adjuvanten Behandlung des NSCLC) bisher auch als nicht schwerwiegend eingestuft (12, 13). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird analog zu anderen Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht schwerwiegend eingestuft.	
I.12-13	4. Gesamtbewertung des Zusatznutzens <u>Anmerkung IQWiG:</u> Laut IQWiG zeigen sich in der vorliegenden Nutzenbewertung sowohl positive als auch negative Effekte. Zusammenfassend ergäbe sich daraus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur ZVT Beobachtendes Abwarten. <u>Position Roche:</u>	Aus den Tragenden Gründen S. 10/11; Gesamtbewertung: Gesamtbewertung Die Nutzenbewertung von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Als adjuvante Therapie bietet Atezolizumab für die Patienten im Anwendungsgebiet eine patientenrelevante Verbesserung in Bezug auf die Rezidivrate, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Das Risiko zu versterben wird um 53 % reduziert, das Risiko ein Rezidiv zu erleiden, und damit weitere belastende Therapien ertragen zu müssen, um 48 %. Diese Ergebnisse sind vor allem vor dem Hintergrund einer kurativen Therapiesituation von außerordentlichem Wert für die Patienten. Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt und handelbar. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. Die für eine Krebsimmuntherapie klassenspezifischen berichteten Ereignisse stellen den Nutzen der Therapie für Patienten nicht in Frage und rechtfertigen keine Herabstufung des Zusatznutzen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der Gesamtschau ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der ZVT Beobachtendes Abwarten.	ALK-positives NSCLC haben, basiert auf Ergebnissen der Studie IMpower010 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen beziehungsweise einen unbekannten Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar. Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Atezolizumab

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE für die Behandlung mit Atezolizumab. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Atezolizumab vor. In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben und dem deutlichen Vorteil im Endpunkt Rezidive Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht in Frage. Im Ergebnis wird für Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen Phase-III-Studie IMpower010. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie IMpower010 wird als niedrig eingeschätzt. Für den Endpunkt Rezidive wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Für die SUE und schweren UE wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Für Therapieabbruch aufgrund von UE ergibt sich durch das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial. Insgesamt bestehen Unsicherheiten dahingehend, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen, da sowohl für einen Anteil der Patientinnen und Patienten der Nachweis von Hirnmetastasen nicht leitlinienkonform erfolgte als auch ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht mehr den Stadien II bis IIIA nach neuer

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)
		Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC zugeordnet werden kann. Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen dadurch limitiert, dass keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden sind. Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.
I.9	5. Weitere Punkte a. Verschiebung der Stadieneinteilung infolge der Aktualisierung der TNM-Klassifikation <u>Anmerkung IQWiG:</u> Roche lege Daten zum Anteil der Patienten im Stadium IIIB nach UICC 8 vor, die nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst seien. Es bestünde eine Diskrepanz zwischen den Angaben im Modul 4 und der tabellarischen Darstellung im Anhang 4-G. <u>Position Roche:</u> Mit der Stellungnahme reicht Roche eine korrigierte Tabelle zu den Patienten im Stadium IIIB nach UICC 8 nach (siehe Tabelle 1 am Ende des Dokuments). Die Angaben im Modul 4 sind korrekt. Maximal 11,4 % der Patienten der Zulassungspopulation befinden sich im	Zu a) Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Zu b) Aus den Tragenden Gründen S. 7 zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: [...] In der Studie IMpower010 betrug die Zeit zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für ca. 35 % der Patientinnen und Patienten mehr als 60 Tage. Laut Leitlinienempfehlung⁷ sollte die adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stadium IIIB nach UICC 8. Von diesen Patienten befinden sich 17 sicher und 7 potentiell im Stadium IIIB nach UICC 8. Roche betont jedoch, dass die Patienten im Stadium IIIB nach UICC 8 im Gegensatz zu der Position des IQWiG als von der Fragestellung umfasst angesehen werden, wie den Ausführungen im Modul 4 des Nutzendossiers zu entnehmen ist (8). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Verschiebungen der Tumorbeschreibungen zwischen UICC 7 und UICC 8 haben keinen Einfluss auf die Patientenpopulation, für die Evidenz zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie vorliegt. Alle Patienten der Zulassungspopulation sind von der Fragestellung sicher umfasst. Somit hat der Anteil der Patienten im Stadium IIIB keinen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Daten und bedingt auch keine Verzerrung der Studienergebnisse. b. Zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie	Subgruppenauswertungen des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientinnen und Patienten mit ≤ 60 beziehungsweise > 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS zeigten keine statistisch signifikante Effektmodifikation. In der Nutzenbewertung wird jedoch darauf verwiesen, dass sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen die adjuvante Chemotherapie ≤ 60 Tage leitliniengerecht nach Tumorresektion begonnen wurde, ausgeprägtere Effekte im Vergleich zu der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie lagen, zeigten.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.23-24	<u>Anmerkung IQWiG:</u> Die von Roche eingereichten Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS zum aktuellen Datenschnitt würden keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen durch das Merkmal zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie zeigen. Subgruppenanalysen für die Endpunkte Nebenwirkungen würden fehlen. <u>Position Roche:</u> Mit der Stellungnahme reicht Roche Subgruppenanalysen zu den Hauptkategorien der Endpunkte zur Verträglichkeit nach (siehe Tabelle 2 am Ende des Dokuments). Auch diese Subgruppenanalysen zeigen keine signifikanten Effektmodifikationen für das Merkmal zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Zeitraum bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie hatte keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte der IMpower010. Somit hat der Beginn der adjuvanten Chemotherapie vor oder nach 60 Tagen keinen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Daten und bedingt auch keine Verzerrung der Studienergebnisse.	

Literaturverzeichnis

1. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 23(10):1274–86, 2022. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Keytruda (Pembrolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0121: Stand: 14.09.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf [aufgerufen am: 24.04.2024].
3. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL: Stand: März 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 14.08.2024].
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Konsultationsfassung: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich NICHT gestattet. Version 4.01 – Dezember 2024 AWMF-Registernummer: 020-007OL. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.01_Konsultationsfassung.pdf [aufgerufen am: 16.01.2025].
5. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards: NSCLC, curative setting: Stand: 15.11.2023. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-305-1> [aufgerufen am: 12.09.2024].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A24-86 Version: 1.0 Stand: 28.11.2024 IQWiG-Berichte – Nr. 1889. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7933/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1096.pdf [aufgerufen am: 15.01.2025].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: ErstlinienErhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom): Vom

19. August 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7779/2021-08-19_AM-RL-XII_Avelumab_D-646_TrG.pdf [aufgerufen am: 15.01.2025].
8. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Atezolizumab (Tecentriq®), Roche Pharma AG, Modul 4 A, Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Atezolizumab: Vom 5. Januar 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9303/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_ZD.pdf [aufgerufen am: 16.01.2025].
 10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A24-102 Version: 1.0 Stand: 18.12.2024 IQWiG-Berichte – Nr. 1905 DOI: 10.60584/A24-102. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8051/2024-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-1118.pdf [aufgerufen am: 15.01.2025].
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Vom 5. Januar 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf [aufgerufen am: 15.01.2025].
 12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1207 Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung Auftrag: Version: Stand: A21-86 1.0 29.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf [aufgerufen am: 15.01.2025].
 13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (NSCLC, adjuvant) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A24-47 Version: 1.0 Stand: 25.07.2024 IQWiG-Berichte – Nr. 1830 DOI: 10.60584/A24-47. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7660/2024-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-1058.pdf [aufgerufen am: 15.01.2025].

Tabelle 1: Anzahl Patienten im Stadium IIIB nach UICC 8, Zulassungspopulation

Patient no.	Stage per eCRF	Primary Tumor Stage	Regional Lymph Node Stage (pN)	UICC 8- T descriptor	RE-coding UICC 8-stage
1	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
2	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
3	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
4	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
5	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
6	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
7	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
8	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
9	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
10	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
11	STAGE IIIA	T2B	N2	T3	STAGE IIIB
12	STAGE IIIA	T3	N2	T4	STAGE IIIB
13	STAGE IIIA	T3	N2	T4	STAGE IIIB
14	STAGE IIIA	T3	N2	T4	STAGE IIIB
15	STAGE IIIA	T3	N2	T4	STAGE IIIB
16	STAGE IIIA	T3	N2	T4	STAGE IIIB
17	STAGE IIIA	T3	N2	T4	STAGE IIIB
18	STAGE IIIA	TX	N2	cannot be recoded	potential STAGE IIIB
19	STAGE IIIA	T3	N2	cannot be recoded	potential STAGE IIIB
20	STAGE IIIA	T3	N2	cannot be recoded	potential STAGE IIIB
21	STAGE IIIA	T3	N2	cannot be recoded	potential STAGE IIIB
22	STAGE IIIA	T3	N2	cannot be recoded	potential STAGE IIIB
23	STAGE IIIA	T3	N2	cannot be recoded	potential STAGE IIIB
24	STAGE IIIA	T3	N2	cannot be recoded	potential STAGE IIIB
				stage IIIB (UICC 8) patients	17 (8,1%)
				potential stage IIIB (UICC 8) patients	7 (3,3%)
				maximum number of stage IIIB (UICC 8) patients	24 (11,4%)

Tabelle 2: Subgruppenanalysen für das Merkmal zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für Endpunkte der Verträglichkeit aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off		Atezolizumab	Beobachtendes Abwarten	Behandlungseffekt			
	Skala	Kategorie	Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b	Interaktion p-Wert ^c	
IMpower110 – Aktueller Datenschnitt vom 26. Januar 2024*							
	Patienten mit UE						
		≤ 60 Tage	64/67 (95,5)	48/67 (71,6)	2,42 [1,64; 3,56]; <0,0001	0,8882	
		> 60 Tage	35/37 (94,6)	23/34 (67,6)	2,51 [1,46; 4,31]; 0,0006		
	Patienten mit UE ≥ Grad 3						
		≤ 60 Tage	15/67 (22,4)	6/67 (9,0)	2,76 [1,07; 7,11]; 0,0287	0,2347	
		> 60 Tage	6/37 (16,2)	5/34 (14,7)	1,08 [0,33; 3,56]; 0,8934		
	Patienten mit SUE						
		≤ 60 Tage	10/67 (14,9)	1/67 (1,5)	10,72 [1,37; 83,76]; 0,0047	0,1352	
		> 60 Tage	6/37 (16,2)	3/34 (8,8)	1,90 [0,48; 7,60]; 0,3556		
	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE						
		≤ 60 Tage	13/67 (19,4)	0/67 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,0002	0,9977	
		> 60 Tage	7/37 (18,9)	0/34 (0)	n.b. [0; n.b.]; 0,0095		
	* Finaler DFS-Datenschnitt/ Zweiter OS-Interimsdatenschnitt						
	a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test							
c: Likelihood-Ratio-Test							
n.b.: nicht berechenbar							

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.01.2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentriq®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.42 ff, Zeile	Anmerkung: Bei der Studie IMpower010 handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich von Atezolizumab mit Best supportive Care (BSC). Das IQWiG kritisiert (s. 42 ff): „Der pU legt zur relevanten Teilpopulation Angaben zum aktuellen Datenschnitt vom 26.01.2024 zu antineoplastischen Folgetherapien vor. Diese umfassen Bestrahlungen, Operationen und systemische Therapien. Bezogen auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv zeigt sich, dass die Anteile lokaler Verfahren, wie Bestrahlungen (ca. 50 %) und Operationen (ca. 20 %), zwischen den Armen vergleichbar sind. Systemische Therapien hingegen wurden im Interventionsarm anteilig häufiger als Folgetherapien eingesetzt (75 %) als im Vergleichsarm (62 %). Im Vergleichsarm erhielten somit etwa 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie, im Interventionsarm ca. 25 %. Dieser Anteil änderte sich gegenüber dem vorherigen 2. Datenschnitt nicht maßgeblich. Einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten maximal 23 (49 %) der 47 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm. Insbesondere vor dem Hintergrund des höheren Anteils von Fernrezidiven bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

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)
	im Vergleichsarm (39 % vs. 60 %) bleibt offen, warum der Anteil von systemischen Folgetherapien im Vergleichsarm geringer ist als im Interventionsarm. Angaben dazu, wie sich die lokalen Verfahren und systemischen Therapien jeweils auf die Art der Rezidive verteilen, legt der pU nicht vor.“ (1) Die Wahl der Folgetherapie lag im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes und erfolgte gemäß lokaler Standards. Aus Sicht von MSD sollte diesem Aspekt eine hohe Relevanz zukommen.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1905 Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 18.12.2024. [2024-10-01 Nutzenbewertung-IQWiG Atezolizumab D-1118.pdf](#) [letzter Zugriff: 16.01.2025]

5.3 Stellungnahme Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I 4, S. I.36, Z. 18 – S. I.37, Z. 5	Anmerkung: <i>„Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [20-22]. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher – besonders in der adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.</i> <i>Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, werden für die Studie IMpower010 gravierende Mängel bezüglich der im Vergleichsarm eingesetzten Folgetherapien gesehen. Aufgrund der Größe des Effekts beim Endpunkt Gesamtüberleben wird dieser dennoch als eingeschränkt interpretierbar eingeschätzt, wenn auch das Ausmaß aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten als nicht quantifizierbar eingeschätzt wird.“</i>	Aus den Tragenden Gründen zum Endpunkt Mortalität; S. 8f.: Mortalität Gesamtüberleben Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der Angaben für die relevante Teilpopulation zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ist für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: I. Die eingesetzten Folgetherapien sollten akzeptiert und der Endpunkt Gesamtüberleben als uneingeschränkt interpretierbar eingeschätzt werden. Zudem sollte die Aussagesicherheit nicht negativ auf den Zusatznutzen einwirken. <u>Begründung:</u> Die Entscheidung für eine Folgetherapie und deren Art erfolgt patientenindividuell durch den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin und bildet daher den Versorgungsalltag, die Verfügbarkeit der Therapien und die Leitliniensituation in den jeweiligen an der Studie beteiligten Ländern direkt ab. Der beobachtete Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben ist von hoher medizinischer Relevanz. Dies konnte bereits in den vergangenen Datenschnitten beobachtet werden und wird durch den aktuellen Datenschnitt bestätigt. Aus diesen Gründen ist der Endpunkt Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung uneingeschränkt zu berücksichtigen, da die Versorgungssituation anhand der angewandten Folgetherapien adäquat abgebildet wurde.	den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem darf sich die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht auf das Ergebniss selbst und die damit verbundenen Aussagen zum Zusatznutzen auswirken.	
I 4.3, S. I.42, Z. 26 – 29 und Z. 38 – 41 Und S. I.43, Z. 13 – 17 Und	Anmerkung: <i>„Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.“ [...] „Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.“ [...] „Für die Endpunkte Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Atezolizumab im Vergleich zu BSC. Es ergibt sich jeweils</i>	Aus den Tragenden Gründen S. 10/11; Gesamtbewertung: Gesamtbewertung Die Nutzenbewertung von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, basiert auf Ergebnissen der Studie IMpower010 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen

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)
S. 1.48, Z. 40 - 47	<i>ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.“ [...] „Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben und einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive.</i> <i>Demgegenüber stehen für einige Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß. Die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive nicht gänzlich infrage.“</i> Vorgeschlagene Änderung: In der Gesamtbetrachtung sollten die Nachteile vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes gewichtet werden und die positiven Effekte von Gesamtüberleben und Rezidiven nicht in Frage stellen. Die deutlichen Vorteile der adjuvanten Behandlung mit Atezolizumab überwiegen die erwartbaren und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignissen (UE) deutlich.	aufweisen beziehungsweise einen unbekannten Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar. Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Begründung:</u> Bei der Bewertung der Nebenwirkungen sollte beachtet werden, dass bei einem Vergleich mit einer reinen Beobachtung allgemein häufiger UE als im Kontrollarm zu erwarten sind. Die Nebenwirkungen von Atezolizumab sind aufgrund der langjährigen Erfahrung mit der Substanz im klinischen Versorgungsalltag bekannt und gut zu behandeln. Dass die überwiegend reversiblen Nebenwirkungen den positiven Effekt von Atezolizumab nicht in Frage stellen, zeigt sich auch durch die einheitliche Empfehlung in den aktuellen Leitlinien für eine Behandlung mit Atezolizumab bei Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet, welche unter anderem auf den Ergebnissen der IMpower010 beruhen (1, 2). Zudem wurde das Nutzen-Risiko-Profil von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) geprüft und als akzeptabel befunden (3). Basierend darauf erfolgte die Zulassung im Anwendungsgebiet.	Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE für die Behandlung mit Atezolizumab. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Atezolizumab vor. In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben und dem deutlichen Vorteil im Endpunkt Rezidiv Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht in Frage. Im Ergebnis wird für Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen Phase-III-Studie IMpower010. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie IMpower010 wird als niedrig eingeschätzt. Für den Endpunkt Rezidive wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Für die SUE und schweren UE wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Für Therapieabbruch aufgrund von UE ergibt sich durch das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial. Insgesamt bestehen Unsicherheiten dahingehend, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen, da sowohl für einen Anteil der Patientinnen und Patienten der Nachweis von Hirnmetastasen nicht leitlinienkonform erfolgte als auch ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht mehr den Stadien II bis IIIA nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC zugeordnet werden kann. Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		dadurch limitiert, dass keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden sind. Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2022. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 10.01.2025]
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2024. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [Abgerufen am: 10.01.2025]
3. European Medicines Agency (EMA) 2024. Tecentriq : EPAR - Product information. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf [Abgerufen am: 10.01.2025]

5.4 Stellungnahme Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentriq® NSCLC Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1118
Stellungnahme von	<i>Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstrasse 29</i> <i>80636 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Atezolizumab / Tecentriq® ist seit dem 07.06.2024 zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK (anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 02.01.2025 die Veröffentlichung der überarbeiteten Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Nutzenbewertung von Atezolizumab Stellung zu nehmen. Da BMS ebenfalls Arzneimittel im Anwendungsgebiet NSCLC vertreibt, betrifft die Nutzenbewertung von Atezolizumab auch BMS. Im Folgenden nimmt BMS Stellung zu der Kritik des IQWiG an den Folgetherapien in der zur Zusatznutzenbewertung herangezogenen Studie IMpower010.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Mängel bei den Folgetherapien:</u> Das IQWiG sieht gravierende Mängel bezüglich der im Vergleichsarm eingesetzten Folgetherapien und daher den Endpunkt Gesamtüberleben als nur eingeschränkt interpretierbar. Das IQWiG merkt an, dass im Vergleichsarm der zugrundeliegenden Studie etwa 40 % der Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie erhielten (ggü. 25 % im Interventionsarm) und dass maximal 49 % der Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben. <u>Anmerkungen von BMS:</u> BMS merkt an, dass -wie im vergangenen Verfahren mit klinischen Experten diskutiert- die Entscheidung über eine Folgetherapie individuell durch den Arzt in Absprache mit dem Patienten und unter Berücksichtigung der Rezidivart, der jeweiligen Behandlungssituation und einer möglichen Veränderung des PD-L1 Status getroffen wird (1,2). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> keine	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen zum Endpunkt Mortalität; S. 8f.: Mortalität Gesamtüberleben Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der Angaben für die relevante Teilpopulation zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ist für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

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

5.5 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2025 eine Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Atezolizumab ist unter anderem zugelassen für Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und begründet dies mit Vorteilen im Endpunkt Rezidiven. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur 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	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:

5.6 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab/ Tecentriq® IQWiG-Bericht – Nr. 1905 Projekt: A24-102 Version: 1.0 Stand: 18.12.2024 Veröffentlichung: 02.01.2025
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Atezolizumab nach § 35a SGB V (2024-10-01-D-1118) für die Neubewertung des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen: - Therapeutischer Bedarf	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Therapeutischer Bedarf Lungenkarzinome stellen primär pulmonale epitheliale Malignome dar (1). Im Jahr 2020 wurden 22.590 Frauen und 34.100 Männer mit bösartigen Lungenneoplasien diagnostiziert. Von diesen erlagen 17.066 Frauen und 27.751 Männer der Krankheit (2). Diese Daten verdeutlichen, dass Lungenkrebs bei Männern die führende und bei Frauen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache ist. Aufgrund der ungünstigen prognostischen Eigenschaften des Lungenkrebses ergibt sich eine niedrige relative 5-Jahres-Überlebensrate, die bei Frauen etwa 25 % und bei Männern rund 19 % beträgt (2). Das Lungenkarzinom wird histologisch in die kleinzellige (Small-Cell Lung Cancer, SCLC) und die nicht kleinzellige (NSCLC) Form unterteilt, wobei das NSCLC ca. 80 % aller Lungenkarzinome umfasst (1). Eine frühzeitige Diagnose und konsekutive Therapieinitiierung ist essentiell, um die Überlebensrate und Lebensqualität der Patienten zu	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbessern. Dabei nimmt eine Operation insbesondere in den Stadien I bis IIIA eine zentrale Rolle ein, da die Tumoresektion das Verfahren der Wahl für eine Kuration darstellt (1, 3). Die adjuvante Behandlung ist für dieses Patientenkollektiv entsprechend ein bedeutender Baustein im Therapiealgorithmus, um somit etwaig verbliebene Krankheitsherde zu kontrollieren und das Rezidivrisiko zu minimieren. In der Vergangenheit standen für das adjuvante Setting primär nur supportive Maßnahmen (Best-supportive Care) zur Verfügung. Die mit etwa 15 % bis 40 % sehr niedrigen 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten im Stadium IIIA (1) zeigen allerdings, dass insbesondere in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien effektivere und gut verträgliche Therapieoptionen benötigt werden. Immuncheckpointinhibitoren, wie Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Inhibitoren können hierbei eine tragende Rolle einnehmen, um die adjuvante Versorgung der Patienten mit NSCLC zu verbessern.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2022.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). 2023.
3. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion Version 3.0. 2024.

5.7 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP

Datum	23. Januar 2025
Stellungnahme zu	Atezolizumab (adjuvant)
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Atezolizumab ist jetzt zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten Pat.) mit hohem Rezidivrisiko und einer PD-L1-Expression ≥ 50 auf den Tumorzellen. Pat. mit EGFR-mutiertem oder ALK+ NSCLC sind nicht eingeschlossen. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td><td>Beobachtendes Abwarten</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>gering</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> <tr> <td>-</td><td>Pembrolizumab</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>-</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> Unsere Anmerkungen sind:				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	-	Pembrolizumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-	Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
-	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt																								
-	Pembrolizumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-																								

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Nach primärer Resektion ist die zweckmäßige Vergleichstherapie ‚Beobachtendes Abwarten‘ angemessen. Ein Vergleich gegenüber Pembrolizumab ist formal aufgrund der Zulassung möglich, aber aufgrund des Fehlens einer signifikanten Verbesserung der Prognose bei Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ nicht zwingend. - Basis der frühen Nutzenbewertung ist IMpower010, eine randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab adjuvant gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Studie war nicht Placebo-kontrolliert. - Die adjuvante Therapie mit Atezolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. - Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Atezolizumab signifikant gesteigert. Die Therapieabbruchrate lag bei 19,2%. - In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Chemotherapie + Atezolizumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). - Atezolizumab wird in dieser Indikation nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt. Die Ergebnisse von IMpower010 etablieren Atezolizumab als adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit resektablem NSCLC, hohem Rezidivrisiko und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$.	
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wird heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [1-3].															
3. Stand des Wissens Früherer Standard beim resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko war die alleinige adjuvante Platin-basierte Chemotherapie. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [4]. Diese Therapie wurde in den letzten Jahren ergänzt durch eine gezielte, adjuvante Therapie beim EGFR-mutierten NSCLC mit Osimertinib [5], beim ALK+ NSCLC mit Alectinib [6], und mit Pembrolizumab [7], letztere nach aktueller Leitlinienempfehlung präferenziell bei Pat. mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ [1]. Daten zum Einsatz von Atezolizumab in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Adjuvante Therapie mit Atezolizumab bei Pat. mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko <table><tr><th>Erstautor / Jahr</th><th>Patienten</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>KFÜ² (HR⁴)</th><th>ÜL³ (HR⁴)</th></tr><tr><td>IMpower010 [8],</td><td>NSCLC, Stadien IB – IIIA⁵</td><td>Beobachtendes Abwarten</td><td>Atezolizumab</td><td>209</td><td>42,9 vs n.e.^{6,8} 0,52⁷ p = 0,0026</td><td>87,1 vs n.e.^{6,8} 0,47⁷ p = 0,0046</td></tr></table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ⁴)	ÜL ³ (HR ⁴)	IMpower010 [8],	NSCLC, Stadien IB – IIIA ⁵	Beobachtendes Abwarten	Atezolizumab	209	42,9 vs n.e. ^{6,8} 0,52 ⁷ p = 0,0026	87,1 vs n.e. ^{6,8} 0,47 ⁷ p = 0,0046	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ⁴)	ÜL ³ (HR ⁴)									
IMpower010 [8],	NSCLC, Stadien IB – IIIA ⁵	Beobachtendes Abwarten	Atezolizumab	209	42,9 vs n.e. ^{6,8} 0,52 ⁷ p = 0,0026	87,1 vs n.e. ^{6,8} 0,47 ⁷ p = 0,0046									

¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ – krankheitsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ³ ÜL – Gesamtüberlebenszeit; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ UICC7; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf der Basis der Daten wurde Atezolizumab in der adjuvanten Therapie des NSCLC im Oktober 2021 von der FDA und im Juni 2022 von der EMA zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend dem aktuellen Therapiestandard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Formal ist auch Pembrolizumab in dieser Indikation zugelassen, allerdings wurde für Pembrolizumab in der Subgruppe von Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo gezeigt.	Aus den Tragenden Gründen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie; S. 3ff: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben; adjuvante Behandlung</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie: Beobachtendes Abwarten [...] Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV: [...]

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zu 4. [...] Die Empfehlungen in Leitlinien^{2,3,4,5} zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC/AJCC6. Es ergeben sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der 7. Edition UICC, die der Studie IMpower010 zugrunde lag. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien II bis IIIA nach TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt. In der S3-Leitlinie wird empfohlen, Patientinnen und Patienten mit NSCLC (ohne EGFR oder ALK Alteration) im Stadium II oder IIIA nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Jahr anzubieten. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Atezolizumab handelt, scheidet Atezolizumab selber als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Zudem steht der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab unabhängig von der PD-L1-Expression für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC (ohne EGFR oder ALK Alteration) und nach platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung (Zulassung vom 12.10.2023). In der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 17.10.2024). Laut aktueller S3-Leitlinie sollte eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1 Status angeboten werden. Zum Hintergrund dieser Empfehlung wird in der Leitlinie angegeben, dass der Überlebensvorteil in

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der pivotalen Studie in den einzelnen PD-L1 Expressionsgruppen sehr heterogen und auch unterschiedlich zu Studien von Pembrolizumab im Stadium IV war. Dabei war in der Kohorte mit PD-L1 Expression $\geq 50\%$ die Verbesserung des DFS nicht signifikant. Diesbezüglich wird in der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) zur vorliegenden Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass ein Vergleich gegenüber Pembrolizumab formal aufgrund der Zulassung möglich sei, aber dass für Pembrolizumab in der Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1- Expression $> 50\%$ kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo gezeigt wurde. In der Stellungnahme wird die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten als angemessen betrachtet. In der Gesamtschau wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet für den vorliegenden

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
		Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Atezolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet nach Ablauf der Befristung als zweckmäßige Vergleichstherapie das beobachtende Abwarten festzulegen. Das beobachtende Abwarten stellt insbesondere auf entsprechende Nachsorgeuntersuchungen ab, die in der medizinischen Versorgung nach vollständiger Tumorresektion durchgeführt werden.						
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IMpower010, eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Die Stadienverteilung nach der alten UICC7-Klassifikation ist folgendermaßen: <table><tr><td>Stadium IIA</td><td>30,6%</td></tr><tr><td>Stadium IIB</td><td>20,1%</td></tr><tr><td>Stadium IIIA</td><td>49,3%</td></tr></table> Atezolizumab wurde über 16 Zyklen. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7].	Stadium IIA	30,6%	Stadium IIB	20,1%	Stadium IIIA	49,3%	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Stadium IIA	30,6%							
Stadium IIB	20,1%							
Stadium IIIA	49,3%							

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von IMpower010. Hier zeigte sich in der zulassungsrelevanten Subpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab mit einer HR von 0,47 und einem p-Wert von 0,047. Nach 5 Jahren lag die Überlebensrate im Atezolizumab-Arm bei 82,1%, im Kontrollarm bei 63,7 %, nach 7 Jahren bei 76,1% im Atezolizumab-Arm gegenüber 50,9% im Kontrollarm.	Aus den Tragenden Gründen zum Endpunkt Mortalität; S. 8f.: Mortalität Gesamtüberleben Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der Angaben für die relevante Teilpopulation zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ist für einen relevanten Anteil der

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben (KFÜ) Das krankheitsfreie Überleben war primärer Endpunkt von IMpower010. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab mit einer HR von 0,52.	Aus den Tragenden Gründen zum Endpunkt Morbidität; S. 9: <u>Morbidität</u> Rezidive Der Endpunkt wird dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben und umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres NSCLC und Tod (ohne vorheriges Rezidiv). Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach vollständiger Tumorresektion bis zum vorliegenden Datenschnitt ein Rezidiv erleiden oder bei denen ein neues primäres NSCLC auftritt oder die versterben. Als Ereignis gilt das erste qualifizierende Ereignis.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, neuen primären NSCLC oder Tod, je nachdem, was zuerst auftritt. In der unverblindeten Studie IMpower010 wurde das krankheitsfreie Überleben durch Prüferinnen und Prüfer bewertet. Mit der Studienprotokollversion 9 wurde zusätzlich eine retrospektive zentrale, verblindete Beurteilung (BICR, blinded independent central review) durch eine unabhängige Prüfeinrichtung (IRF, independent review facility) ermöglicht. Diese zentrale Beurteilung lag zum aktuellen Datenschnitt für etwa 94 % der Patientinnen und Patienten vor, es gingen also nicht alle Studienteilnehmenden in diese Bewertung ein. Weiter beinhaltet die vorliegende Auswertung zum DFS gemäß BICR keine Auflistung der einzelnen qualifizierenden Ereignisse. Da sich aber auf Grundlage der vorgelegten Auswertungen keine relevanten Unterschiede zwischen der Bewertung des DFS durch BICR oder durch Prüferinnen und Prüfer zeigen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die präspezifizierten Auswertungen durch Prüferinnen und Prüfer herangezogen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In beiden Endpunkten (Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Der (Hoch-)Risikozeitraum wird mit der vorliegenden Beobachtungszeit als abgedeckt angesehen.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten und Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen im Dossier.	Aus den Tragenden Gründen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität; S. 9: <u>Lebensqualität</u> Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war im Atezolizumab-Arm etwa doppelt so hoch im Vergleich zur Kontrolle: 20,2% vs 10,9%. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Atezolizumab bei 19,2%.	Aus den Tragenden Gründen zum Endpunkt Nebenwirkungen; S. 9/10: Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt In der Studie IMpower010 traten in beiden Studienarmen bei der Mehrzahl der

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt.
	4. 4. Bericht des IQWiG Im IQWiG Bericht werden auf der positiven Seite Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben und für einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Endpunkt Rezidive, bei den Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß gesehen. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [9].	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab NSCLC adjuvant A	
	6. Kombinationstherapie Atezolizumab wird als Monotherapie eingesetzt.	Die Anmerkung der Stellungnehmenden wird zur Kenntnis genommen.
	7. Diskussion Die adjuvante Therapie mit Atezolizumab nach Platin-basierter Chemotherapie führte bei Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ gegenüber beobachtendem Abwarten zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren: <u>Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren (CPI) in der adjuvanten Therapie beim NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, ohne vorherige neoadjuvante Immuntherapie</u>	Aus den Tragenden Gründen S. 10/11; Gesamtbewertung: Gesamtbewertung Die Nutzenbewertung von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der

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 Ergebnisse der bisher publizierten Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren sind uneinheitlich: - Atezolizumab führte in der Gesamtpopulation von IMpower010 nicht zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsfreien und/oder der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, siehe oben. - Pembrolizumab führte in der Gesamtpopulation von KEYNOTE-091 zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens, aber nicht der Gesamtüberlebenszeit. Auch wurde in den Subpopulationen von Pat. ohne PD-L1-Expression und bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ das krankheitsfreie Überleben nicht verlängert. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Beobachtendes Abwarten ist eine angemessene Vergleichstherapie. Für Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ wäre Pembrolizumab formal aufgrund der Zulassung geeignet. Aufgrund des fehlenden Nachweises einer Wirksamkeit bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression halten wir abwartendes Verhalten bzw. Placebo für zweckmäßig im Kontrollarm. <u>Nebenwirkungen</u> Bei der Analyse der Nebenwirkungen fand sich das für Immuncheckpoint-Inhibitoren inzwischen bekannte Profil. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen stimmt mit den	Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, basiert auf Ergebnissen der Studie IMpower010 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen beziehungsweise einen unbekannten Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erfahrungen aus der adjuvanten Immuntherapie bei anderen Tumorentitäten gut überein, und ist mit 19,2% fast identisch mit den Daten aus der Studie KEYNOTE-091. Die Ergebnisse von KEYNOTE-091 etablieren Atezolizumab als Standard für die adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit resektablem NSCLC, hohem Rezidivrisiko und hoher PD-L1-Expression.	unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Atezolizumab im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar. Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE für die Behandlung mit Atezolizumab. Hinsichtlich der

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Atezolizumab vor. In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben und dem deutlichen Vorteil im Endpunkt Rezidive Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht in Frage. Im Ergebnis wird für Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. <u>Aussagesicherheit</u> (Wahrscheinlichkeit <u>des Zusatznutzens</u>)

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen Phase-III-Studie IMpower010. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie IMpower010 wird als niedrig eingeschätzt. Für den Endpunkt Rezidive wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Für die SUE und schweren UE wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Für Therapieabbruch aufgrund von UE ergibt sich durch das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial. Insgesamt bestehen Unsicherheiten dahingehend, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen, da sowohl für einen Anteil der Patientinnen und Patienten der Nachweis von Hirnmetastasen nicht leitlinienkonform erfolgte als

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		auch ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht mehr den Stadien II bis IIIA nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC zugeordnet werden kann. Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen dadurch limitiert, dass keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden sind. Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

Literaturverzeichnis

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2025. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
5. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al.: Overall survival with Osimertinib in resected *EGFR*-mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:137-147, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594)
6. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.: Alectinib in Resected *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: N Engl J Med 390_1265-1276, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2310532](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532)
7. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:1274-1286, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6)
8. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. Lancet 398:1344-1357, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Atezolizumab (D-1118)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2025
von 16.30 Uhr bis 17:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Mårtensson

Herr Zortel

Frau Dr. Riplinger

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

Herr PD Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Huber

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Frank-Teewag

Frau Dr. Luisoni

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Ertel

Frau Glas

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

Frau Dr. Dauber

Frau Dr. Kähm

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 16:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Das ist die letzte Anhörung für heute, zum zweiten Mal Atezolizumab, jetzt als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pU und die Dossierbewertung des IQWiG vom 18. Dezember des vergangenen Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten von Roche Pharma AG, eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmen von Amgen GmbH, BeiGene Germany GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und MSD Sharp and Dohme GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Berning, Frau Dr. Mårtensson, Herr Zortel und Frau Dr. Riplinger, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt und Herr Professor Dr. Huber, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Frank-Teewag und Frau Dr. Luisoni, für Amgen Frau Ertel und Frau Glas, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Dauber und Frau Dr. Kähm – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Frau Dr. Mårtensson, bitte.

Frau Dr. Mårtensson (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, ein zweites Mal am heutigen Tage über Atezolizumab zu sprechen, in dieser Indikation auch zum zweiten Mal, da wir heute über die Neubewertung sprechen. Bevor ich in die Thematik einsteige, möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen die Möglichkeit geben, sich persönlich vorzustellen, da wir für dieses Verfahren mit einem anderen Team hier sind.

Frau Dr. Berning (Roche Pharma): Guten Tag. Mein Name ist Beate Berning. Ich bin als HTA-Lead für das Dossier der Studie IMpower010 verantwortlich.

Frau Dr. Riplinger (Roche Pharma): Guten Tag auch von mir. Selina Riplinger. Ich bin für die medizinischen Aspekte verantwortlich.

Herr Zortel (Roche Pharma): Guten Tag, ich bin Max Zortel, und ich bin der verantwortliche Statistiker für das Verfahren.

Frau Dr. Mårtensson (Roche Pharma): Mein Name ist Anett Mårtensson, ich bin HTA-Lead im Bereich Market Access. – Wir sprechen heute über Patientinnen und Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im frühen Stadium. Die Tumorausbreitung ist initial sehr begrenzt, und das ermöglicht eine erfolgreiche Entfernung des Tumors. Mit einer anschließenden adjuvanten Chemotherapie besteht hier tatsächlich eine Chance auf Heilung.

Entscheidend dafür ist jedoch, dass Rezidive vermieden werden; denn ein Rezidiv ändert für die Betroffenen alles. Die erhoffte Heilung rückt in weite Ferne, und stattdessen werden belastende Folgetherapien Alltag. Insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen bedeutet, dass eine Chance auf Heilung nahezu aussichtslos ist. Eine wirksame Therapie, die Rezidive

verhindert, ist zwingend notwendig. Genau dort setzt Atezolizumab an. Mit der Einführung im Jahr 2022 hat es die adjuvante Therapie revolutioniert. Unter Atezolizumab traten halb so viele Rezidive auf, und das Sterberisiko ist halbiert. Nicht überraschend haben diese Vorteile Atezolizumab schnell zum Therapiestandard gemacht, der weltweit in den Leitlinien empfohlen wird.

Heute sprechen wir über die Neubewertung. Die Befristung erfolgte aufgrund der noch ausstehenden finalen Analyse zum krankheitsfreien Überleben. Diese Daten haben wir nun im Dossier vorgelegt. Sie zeigen weiterhin die deutlichen Effekte. Die Daten sind nun über mehrere Datenschnitte hinweg konsistent und auch nach einem Nachbeobachtungszeitraum von inzwischen fünf Jahren sehr robust.

Im Endpunkt krankheitsfreies Überleben zeigt sich, dass unter Atezolizumab halb so viele Rezidive auftraten und die gefürchteten Fernrezidive um fast zwei Drittel reduziert waren. Dies ist ein beträchtlicher Zusatznutzen, der auch vom IQWiG anerkannt wird. Dieser deutliche Effekt in der Vermeidung von Rezidiven überträgt sich auch ins Gesamtüberleben. Wir sehen hier eine Halbierung des Sterberisikos, und das entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.

Ich möchte nun auf zwei Punkte des IQWiG-Berichts eingehen: Erster Punkt, die Quantifizierung des Zusatznutzens zum Gesamtüberleben. Das IQWiG schreibt, dass das Gesamtüberleben aufgrund von Unsicherheiten bei den Folgetherapien nur eingeschränkt interpretierbar sei. Wir sind der Ansicht, dass das Gesamtüberleben quantifizierbar ist, und das möchte ich ausführen: Bei den Betroffenen handelt es sich um ein sehr heterogenes Kollektiv. Es gibt keine einheitliche Therapie, da die Wahl der Folgetherapie von sehr vielen Faktoren beeinflusst wird. Sie wird individuell in Abhängigkeit des Rezidivmusters, der Tumorausbreitung und der Krankheitssituation von den behandelnden Ärzten gewählt. Die Entscheidung wird gemeinsam mit dem Patienten getroffen. Für die IMpower010 war der Einsatz von Folgetherapien adäquat und plausibel und stellt den erheblichen Zusatznutzen nicht infrage; denn der deutliche Effekt im Gesamtüberleben ist darauf zurückzuführen, dass Atezolizumab Rezidive signifikant verhindert.

Zweiter Punkt: Die Rezidivvermeidung überwiegt handhabbare Nebenwirkungen. Ich möchte die genannten Vorteile im DFS und OS in Relation zu den Nebenwirkungen einordnen. Im Interventionsarm traten häufiger unerwünschte Ereignisse auf. Das war erwartungsgemäß, da in der Studie IMpower010 Atezolizumab mit beobachtendem Abwarten verglichen wird. Die aufgetretenen Signale entsprechen dabei dem sehr bekannten Sicherheitsprofil. Sie sind durch die langjährige Erfahrung in der Praxis gut händelbar. Gerade vor dem Hintergrund einer kurativen Therapiesituation und dass es für die Betroffenen das Wichtigste ist, Rezidive zu vermeiden, überwiegen hier die positiven Effekte sehr deutlich.

Ich komme nun zum letzten Punkt, der die zweckmäßige Vergleichstherapie betrifft. Meine bisherigen Ausführungen bezogen sich auf die vorliegende Nutzenbewertung, in der Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten bewertet wird. Die bisher vom G-BA festgelegte zVT aus dem Jahr 2022 entspricht dem damaligen Therapiestandard beobachtendes Abwarten. Doch die Therapielandschaft hat sich gewandelt. Nach Atezolizumab wurde 2023 auch Pembrolizumab zugelassen, das ebenfalls in den Leitlinien empfohlen wird. So profitieren Betroffene mittlerweile in aller Regel von einer aktiven Immuntherapie. Vor diesem Hintergrund halten wir eine Aktualisierung der zVT für angemessen und sehen Pembrolizumab neben beobachtendem Abwarten als zusätzliche zVT.

Für ein vollständiges Bild ist daher auch der indirekte Vergleich gegenüber Pembrolizumab zu betrachten, den wir im Dossier dargestellt haben. Auch hier zeigt Atezolizumab eine Reduktion des Rezidivrisikos um mehr als ein Drittel, und auch das Sterberisiko ist deutlich um nahezu die Hälfte gegenüber Pembrolizumab reduziert. Dies entspricht einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Ich fasse zusammen: In diesem adjuvanten Setting ist es für die Betroffenen entscheidend, Rezidive zu vermeiden. Atezolizumab zeigt im direkten Vergleich mit beobachtendem Abwarten beeindruckende Ergebnisse: halb so viele Rezidive und ein halbiertes Sterberisiko, was einem erheblichen Zusatznutzen entspricht. Auch gegenüber Pembrolizumab sehen wir die deutlichen Vorteile in der Rezidivvermeidung und im Gesamtüberleben. Die Betroffenen haben mit Atezolizumab eine bessere Chance auf Rezidivfreiheit und damit eine deutlich bessere Überlebenschance. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung. – Erste technische Frage: Wir haben einen Call-in-Nutzer. Kann der sich bitte identifizieren? Wir haben Sie gerade hereingelassen. Wer sind Sie?

Frau Kähm (BMS): Frau Kähm von BMS, hallo. Entschuldigung für die Verspätung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, wunderbar. Dann haben wir das. – Jetzt die Frage an die Kliniker: Wir haben gerade darüber gesprochen, welche Folgetherapien den Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab zur Verfügung stehen. Wir haben gehört, dass es hier Veränderungen gegenüber früheren Zeiten gibt. Wie schätzen Sie diesbezüglich die Relevanz der Folgetherapien und die Ergebnisse der vorliegenden Studie IMpower010 ein?

Und dann ganz wichtig: Bei 35 Prozent der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Teilpopulation haben wir gesehen, dass zwischen der Tumorresektion und der adjuvanten Chemo mehr als die leitlinienkonformen 60 Tage gelegen haben. Welche Bedeutung kommt aus Ihrer Sicht dem zeitlichen Abstand zu, bzw. wie schätzen Sie diesbezüglich den Anteil von 35 Prozent mit einer später als 60 Tage begonnenen adjuvanten Chemo auch mit Blick, und das ist der entscheidende Punkt, auf die Versorgungsrealität ein? 35 Prozent sind doch ein relativ großer Brocken, den wir irgendwie einsortieren müssen. Wer möchte beginnen? – Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Leitlinien und die adjuvanten Therapiestudien, die insgesamt, sagen wir einmal, in der Metaanalyse eine fünfprozentige Verbesserung des OS gezeigt haben – im Stadium II waren das vielleicht 8 Prozent, im Stadium III über 15 Prozent – , sind in der Regel innerhalb von sechs Wochen nach Operation begonnen worden. So sagen es auch die Leitlinien: möglichst nach sechs Wochen.

Die Behandlungsrealität ist aber so, dass viele Patienten vor Beginn der adjuvanten Chemotherapie noch in die Reha gehen, weil es schon ein eingreifender Eingriff ist, den diese Patienten hinter sich bekommen. Viele Patienten brauchen eine gewisse Zeit, sich zu erholen, sodass das ohne Weiteres plausibel erscheint, auch im Studienkontext, dass der Zeitraum zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie ein längerer ist. In der Regel akzeptieren wir bei uns im Zentrum acht Wochen, manchmal auch zehn Wochen. Wenn es darüber hinausgeht, wird es etwas schwierig. Da fragt man sich: Hat sich der Patient wirklich gut genug erholt, um eine adjuvante Chemotherapie zu bekommen?

In dem Zusammenhang möchte ich nur sagen, 28 Prozent der Patienten in den DKG-zertifizierten Lungenkrebszentren bekommen eine adjuvante Therapie, 28 Prozent, die eigentlich eine solche bekommen sollten, mit einer cisplatinhaltigen Therapie und 20 Prozent noch mit Carboplatin, wo Cisplatin der präferierte Standard ist. Sie sehen, wie schwierig die Implementierung der adjuvanten Therapie in dieses Patientenkollektiv ist. Insofern: Wenn es mehr als sechs Wochen sind, hätte ich kein großes Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Griesinger. – Herr Professor Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Die adjuvante Therapie ist im wahren Leben problematisch. Ich denke, wir sollten medizinisch unterscheiden, aus welchem Grunde die Verzögerung auftritt. Ist das logistisch? Oder ist das, weil der Patient eigentlich im zu schlechten Allgemeinzustand

ist und sich zu lange nicht erholt? Was die Verzögerung medizinisch bewirkt, ist nicht ganz klar. Ob das wirklich zu einem verschlechterten Outcome führt, ist nicht wirklich belegt. Wir können nur von den Studien sagen, dass wir innerhalb der sechs Wochen dieses Ergebnis haben. Danach haben wir eigentlich keine adäquaten Daten.

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

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich möchte kurz ergänzen: Es liegt immer daran, wie viel operiert worden ist und welche Komplikationen der Operation aufgetreten sind. Das heißt, es gibt immer noch Patienten, die wirklich mit einer Bilobektomie oder einer extendierten Lobektomie und Perikardiotomie oder in Einzelfällen sogar mit einer Pneumonektomie behandelt werden. Wenn Kollegen nicht ganz so erfahren sind, sind die etwas zurückhaltender. Deshalb ist die Zahl derjenigen, die eine adjuvante Therapie bekommen, geringer, als sie eigentlich sein sollte, wie Frank Griesinger das sehr schön dargestellt hat. Manche nehmen dann nur das Carboplatin, obwohl das Cisplatin das Einzige ist, wo die Evidenz bewiesen ist. Ich würde auch sagen, wir sind da etwas freigiebiger. Wir würden in Einzelfällen auch bis zwei, drei Monate, also acht bis zwölf Wochen, warten, wenn es wirklich einen Grund hat, dass die Patienten eine postoperative Erholungsphase brauchen. So schnell ist die Mikrometastasierung nicht Makrometastasierung. Wenn sie das ist, dann hat die adjuvante Therapie sowieso keinen Sinn. Das ist eine sehr individuelle Entscheidung. Aber leider ist das real world.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Als Nächstes habe ich Herrn Zortel. – Ich will an der Stelle nur sagen, ich klinke mich dann aus. Heute haben wir hier U-Bahn-Streik oder BVG-Streik. Jetzt hat das Mietkraftdroschken-Gewerbe beschlossen, weil die schon streiken, nicht mehr auf Vorbestellung zu fahren. Ich habe um 18 Uhr eine Rede und beginne jetzt einen kleinen Fußmarsch, damit ich rechtzeitig da bin, was gut für die Lunge ist. Herr Griesinger hat beim Lungenkarzinom von Achtzigjährigen mit ungesundem Lebensstil gesprochen. Ich arbeite jetzt an meinem Lebensstil. – Als nächstes Herr Zortel, und danach macht Frau Nies weiter. Bitte schön, Herr Zortel.

Herr Zortel (Roche Pharma): Ich wollte kurz ergänzen, dass wir Analysen für die Zeit zwischen OP und der Chemotherapie eingereicht haben. In den Ergebnissen, die wir eingereicht haben, sieht man keine Unterschiede zwischen den Patienten, die mehr als 60 Tage und weniger als 60 Tage hatten. Da sieht man keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Zortel. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura (KBV): Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Eine Unsicherheit aus dem Erstbeschluss, die jetzt wieder durch das IQWiG aufgebracht wurde, waren die unzureichenden Folgetherapien nach einem Rezidiv. Ich wollte fragen, wie das nach dem aktuellen Datenstand im Vergleich zur Erstbewertung ist. Können Sie darauf, wie sich das verändert hat, und auch auf die Rezidivart eingehen?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Berning von Roche, bitte.

Frau Dr. Berning (Roche Pharma): Zum aktuellen Datenschnitt war die Hochrisikophase für die Rezidive bereits abgeschlossen. Dementsprechend sind seit dem letzten Verfahren kaum neue Rezidive dazugekommen und auch wenig neue Folgetherapien. Grundsätzlich sind das Rezidivmuster und das Folgetherapiemuster konstant und vergleichbar geblieben. Wie meine Kollegin gesagt hat, sind das aus unserer Sicht durchaus plausible Folgetherapien, die in der Studie dokumentiert worden sind. Deshalb sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Wörmann, Sie haben die Hand gehoben. Haben Sie eine Ergänzung dazu?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, Fehler meinerseits. Falsche Taste gedrückt.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Kein Problem. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura (KBV): Ja, danke schön.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Barnert vom IQWiG, bitte.

Frau Barnert (IQWiG): Ich habe auch eine Rückfrage zu den Folgetherapien an den pU. Hier bestehen bei uns noch weitere Unsicherheiten in der Analyse. Unter anderem bleibt offen, warum der Anteil an systemischen Folgetherapien im Vergleichsarm geringer ist als im Interventionsarm, obwohl im Vergleichsarm mehr Fernrezidive aufgetreten sind. Das ist für uns so nicht nachvollziehbar. Sie legen zudem keine erneuten detaillierten Auswertungen zu den verabreichten Folgetherapien, zum Beispiel in Abhängigkeit der Lokalisation des Rezidivs vor, sodass wir die Angemessenheit der Folgetherapie nicht abschließend bewerten können. Vor dem Hintergrund, dass Sie eingangs ausgeführt haben, dass es eine patientenindividuelle Entscheidung ist, wäre es notwendig, dass wir solche detaillierten Angaben haben, um die Angemessenheit der jeweiligen Folgetherapien abschließend bewerten zu können.

Ich habe noch eine Frage, weil Sie in den Stellungnahmen angegeben haben, dass 33 der Patientinnen und Patienten infolge ihres Rezidivs im Vergleichsarm verstorben sind. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich maßgeblich der Effekt zugunsten der Intervention. Daher die Frage, ob Sie zu diesen Patientinnen und Patienten zu den Folgetherapien weitere Angaben machen können. Haben diese 33 Patientinnen und Patienten, bevor sie verstorben sind, eine systemische Folgetherapie erhalten? Und wenn ja, welche war das?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Riplinger von Roche, bitte.

Frau Dr. Riplinger (Roche Pharma): Wir haben im Dossier das Rezidivmuster und die erhaltenen Folgetherapien der Patienten dargestellt. Zuallererst, glaube ich, ist ein wichtiger Punkt, dass die Hälfte aller Rezidive durch eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab verhindert werden kann. Deshalb haben wir überhaupt nur deutlich weniger Rezidive bei Patienten, die behandelt werden müssen. Wir haben gehört, dass dieses Patientenkollektiv sehr heterogen ist. Das bedeutet vor allen Dingen, dass nicht jeder Patient die gleiche Folgetherapie erhalten kann.

Wir haben bereits im Dossier dargestellt, dass es einige unterschiedliche Gründe geben kann, beispielsweise die Anzahl der Metastasen, die Lokalisierung der Metastasen, auch der Allgemeinzustand des Patienten. So ist nicht davon auszugehen, dass jeder Patient mit einem Fernrezidiv automatisch eine systemische Therapie erhalten kann. Hier sind vor allen Dingen zum Beispiel ZNS-Metastasen zu nennen, aber auch eine Oligometastasierung, die lokal behandelt wird, die tatsächlich nicht anzeigt, obwohl es als Fernrezidiv ist, dass man diese Patienten mit einer systemischen Therapie behandeln kann.

Wir haben im Dossier Rezidivmuster und Art der Folgetherapie dargelegt und gesagt, dass das durchaus adäquat ist. Aber natürlich sind wir in einem Bereich der Unsicherheiten, weil die Folgetherapien nicht Teil des interventionellen Parts dieser Studie sind. Patientenindividuelle Auflistungen mit dem Rezidivmuster und der Folgetherapie sind aus unserem Gesichtspunkt gerade unter dem Umstand, dass diese Folgetherapien nicht Teil des interventionellen Parts sind, nicht belastbar. Die Ärzte hatten alle möglichen Parameter, die entscheidend sind, um die Entscheidung für die Folgetherapie nachzuvollziehen, nicht zu dokumentieren. Aus diesem Grund sind wir hier, selbst wenn wir das hätten, in einem Bereich der Spekulation. Wir sehen mögliche Einflüsse. Wir sehen, dass sich das auf das Verzerrungspotenzial auswirken kann, jedoch nicht bei diesem extremen Effekt des Sterberisikos auf das Ausmaß des Endpunktes OS.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Barnert, haben Sie eine Nachfrage oder nehmen Sie das so hin?

Frau Barnert (IQWiG): Ich möchte gerne dazu etwas nachfragen. Für uns ist es von Relevanz, Angaben zu diesen Patientinnen und Patienten zu bekommen, die keine systemische

Folgetherapie erhalten haben. Sie haben gerade die Oligometastasierung angesprochen. Es geht für uns aus den bisher vorliegenden Angaben nicht hervor, warum Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiven teilweise keine systemische Folgetherapie erhalten haben. Wir würden uns freuen, wenn Sie dazu noch Angaben nachliefern könnten.

Ich habe dazu noch eine Frage, auch an die Kliniker. Wir sehen in den Daten, dass der Effekt beim Gesamtleben mittlerweile den Effekt der Rezidive überholt hat. Wir haben hier einen größeren Effekt als bei den Rezidiven, was erst einmal ungewöhnlich ist. Vielleicht können sowohl die Kliniker als auch der pU vor dem Hintergrund des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiv, die keine systemische Folgetherapie erhalten haben, einmal ausführen, wie das einzuordnen ist.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich möchte einmal aus der Praxis berichten: Wenn Sie so eine große klinische Studie machen, und das ist eine randomisierte Studie, die Patienten bekommen eine Intervention, in dem Fall die Immuntherapie oder Beobachtung, dann ist das nach zwei, drei, vier, fünf Jahren extrem schwierig – die Patienten kommen dann nicht mehr so häufig zum Zentrum –, herauszubekommen, ob sie ein Rezidiv gehabt haben. Dann sterben die Patienten, und keiner weiß, woran sie gestorben sind. Dann versucht man, über die Landeskrebsregister an diese Daten zu kommen. Auch das kann manchmal schwierig sein. Ich würde ganz offen sagen, man muss für solche Rezidivsituationen einfach einmal die Kirche im Dorf lassen.

Wenn die Patienten der Meinung sind, sie haben die Intervention erhalten, dann ist es für die Patienten so, dass sie sich eigentlich persönlich nicht mehr einer interventionellen Studie zugehörig fühlen. Umso schwieriger ist es, diese Patienten noch an die Zentren zu bekommen, wo die Studie durchgeführt wurde. Es ist nachzuvollziehen, dass hier alle Daten, und das wissen alle, die große klinische Studien gemacht haben, extrem schwierig einzuschätzen sind. Ist es jetzt ein Rezidiv? Ist es ein Fernrezidiv? Ist es ein Lokalrezidiv? Ist es ein oligometastatisches Rezidiv? Ist es ein zerebrales Rezidiv? Dann hat da einer mal einen Krampfanfall gehabt, aber es ist kein CT, kein MRT gemacht worden. Der Patient ist relativ rasch gestorben, ja, und was war es jetzt?

Ich will nur sagen, das ist die Realität. Wenn die Intervention vorbei ist, wird es schwieriger, solche Daten im Verlauf zu erheben, zumal manchmal sogar die Ethikkommissionen sagen, der Patient ist in der klinischen Studie, er wird zwar nachbeobachtet, bekommt aber keine Intervention mehr. Ich glaube, das muss man einfach so akzeptieren.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Barnert, nehmen Sie das so zur Kenntnis?

Frau Barnert (IQWiG): Das nehme ich so zur Kenntnis.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? – Herr Sievers.

Herr Sievers (GKV-Spitzenverband): Ich habe eine Frage zu den diagnostischen Verfahren, die zum Ausschluss von Hirnmetastasen durchgeführt wurden. Nach welchen Kriterien wurde entschieden, welches Verfahren für die jeweiligen Patienten eingesetzt werden soll? Die Frage geht an den pU.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Riplinger, bitte.

Frau Dr. Riplinger (Roche Pharma): Das Ausschlusskriterium dieser Studie hat vorgesehen, dass keine ZNS-Metastasen vorliegen dürfen. Das wurde von dem behandelnden Arzt im ECRF abgefragt und musste entsprechend dokumentiert werden. Das Protokoll ließ beide diagnostischen Möglichkeiten, CT und MRT, als Auswahl zu. Das ist im Übrigen aus klinischer Sicht auch sehr sinnvoll, da es immer wieder Patienten gibt, bei denen zum Beispiel ein MRT klinisch nicht indiziert ist. Wir haben allerdings keine Daten darüber vorliegen, bei welchem Patienten aus welchen Gründen CT oder MRT gemacht wurde. Im ECRF musste durch den

behandelnden Arzt nur bestätigt werden, dass keine Hirnmetastasen zum Einschluss in die Studie vorlagen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön, Frau Riplinger. – Herr Sievers, Nachfrage oder ist die Frage damit abschließend beantwortet?

Herr Sievers (GKV-Spitzenverband): Vielen Dank für die Antwort.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? – Frau Barnert, bitte.

Frau Barnert (IQWiG): Noch einmal zu den Folgetherapien an die Kliniker: Können Sie einschätzen – Wir haben hier einen Anteil in der relevanten Teilpopulation von circa 40 Prozent im Vergleichsarm der Patienten mit Fernrezidiv oder die überhaupt keine Folgetherapie systemisch bekommen haben. Ist das ein Anteil, den Sie so auch im deutschen Versorgungskontext sehen würden?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Ich habe Herrn Huber und Herrn Griesinger.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich wollte noch einen Kommentar zu der Frage CT/MRT geben. Es ist so, dass es im ECRF nicht vorgesehen war, aber natürlich ist die Sensitivität von der MRT deutlich höher als CT. Das heißt, ich würde mir in einer Studie wünschen, dass das festgehalten wird.

Bezüglich der Nichtbehandlung ist die Frage: Warum? Deshalb ist die Frage so schwer beantwortbar. Wenn die Nichtbehandlung erfolgt ist, weil es ein schlechter Allgemeinzustand, ein rascher Progress war, dann ist es anders zu bewerten, als wenn aus logistischen Überlegungen oder welchen auch immer die systemische Therapie nicht erfolgt ist. Von daher, kann ich keine wirklich gute Antwort geben.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Ich habe Herrn Griesinger, Herrn Eberhardt und Herrn Spehn.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe vorhin gesagt, nur 30 Prozent oder 28 Prozent der Patienten bekommen nach einer Operation eine systemische Therapie, die eigentlich notwendig wäre. Ich glaube, aus dieser Aussage wird klar, dass das ein Patientenkollektiv ist, das einfach nicht mehr so fit ist. Die haben einen Lappen, vielleicht sogar zwei Lappen verloren. Manche haben sogar eine Pneumonektomie, haben vielleicht auch schon eine Chemotherapie hinter sich, und dann haben sie noch ein unterschiedliches Rezidivmuster. Sie zählen noch mit hinein, wo man unter Umständen nur mit der lokalen Therapie arbeitet. Es gibt unter Umständen auch Patienten, die einen Zweittumor haben. Das ist wirklich sehr heterogen. Ich habe nicht in den CRISP-Daten nachgeschaut, wie hoch der Anteil an Patienten ist, die nach einer Operation, adjuvanten Therapie progredient sind, wie viele da keine systemische Therapie erhalten. Aber ich würde aus klinischer Sicht sagen, dass 40 Prozent in diesem Kollektiv nicht komplett unplausibel erscheinen, wenn man die Lokaltherapien in diese Patientengruppe hineinrechnet.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ein kurzer Zusatz noch: International und auch wir in Deutschland nehmen diese Daten komplett als Standard, auch gegenüber der Zulassung von Pembrolizumab. In der adjuvanten Therapie, die PD-L1-unabhängig ist, inklusive der über 50-prozentigen Expression, ist das Atezolizumab dennoch gesetzt, weil die Daten für das Pembrolizumab deutlich weniger überzeugend sind. Insofern ist das für uns ganz klar der Standard. Wir würden Patienten eine adjuvante Chemotherapie nach einer Operation geben und würden dann diese ... (akustisch unverständlich) frühzeitig beenden, damit sie auf jeden Fall nicht die Chance verpassen, die Atezolizumab-Therapie bei der PD-L1 über 50-prozentigen Expression tatsächlich zu erhalten; denn das ist wirklich die kurative Modalität in der adjuvanten Therapie.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Eberhardt und Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann bestätigen, dass ungefähr zehn bis 15 Prozent vielleicht eine Hirnmetastasierung haben, die isoliert, stereotaxiert wird. Dann bekommen die erst einmal keine Systemtherapie. Da sind die Meinungen sehr gespalten. Manche geben es, manche geben es nicht. Dann gibt es lokale, interpulmonale oder pleurale Rezidive, die werden auch stereotaxiert, oder isolierte Knochenmetastasen, oligometastatische Erkrankungen, wie Frank Griesinger gesagt hat, sodass diese Zahl von 40 Prozent durchaus erst einmal keine Systemtherapie nicht ganz falsch ist.

Angesichts der Tatsache, dass auch die adjuvante Therapie eigentlich unter der notwendigen Zahl gemacht wird, ist es durchaus nachzuvollziehen, dass dann eine weitere Systemtherapie noch weniger gemacht wird. Wir sind alle sehr unzufrieden damit, sage ich ganz offen. Wir alle, die wir auch an den Leitlinien beteiligt sind, ob S3 oder „Onkopedia“, sind super unzufrieden damit. Aber leider ist es so, dass sich hier das Gros der Therapeuten in Deutschland sehr langsam und behäbig bewegt.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte das ergänzen: Die Studie ist 2016 bis 2019 durchgeführt worden. Der größere Teil der Zentren war in der Ukraine und in Russland. Das heißt, wir können ohnehin nicht komplett alles überziehen. Der Punkt für uns wäre, glaube ich, eher, wir würden erwarten, dass eine Folgetherapie den Vergleichsarm favorisieren würde. Was die Prognose besser macht, ist Immuntherapie im Rezidiv, was zur Überlebenszeit führt. Wir sind nicht sicher, ob eine zweite Immuntherapie nach adjuvanter Atezolizumab-Therapie dieselbe Wirksamkeit hat, ob die noch einmal ansprechen würden.

Das heißt, ein großer, hoher Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Kontrollarm würde eher die Prognose verbessern und damit den Unterschied zugunsten von Atezolizumab kleiner machen. Ich glaube, hier sind wir eher in der Diskussion, die wir früher schon öfter hatten. Ist es sinnvoll, die Therapie früh oder spät einzusetzen? Das sieht für mich hier eindeutig so aus, dass es sinnvoll ist, den Immuncheckpoint-Inhibitor früh einzusetzen. Das verbessert die Prognose.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön. – Frau Barnert, ist die Frage beantwortet?

Frau Barnert (IQWiG): Ja, danke.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Gibt es noch Fragen? – Herr Sievers.

Herr Sievers (GKV-Spitzenverband): Ich habe noch eine Frage an die Kliniker allgemein. Im Indikationsgebiet gibt es viele Therapieoptionen. Das wurde schon ausgeführt, zum einen Pembro in der Adjuvanz, aber es gibt auch den perioperativen Ansatz mit Pembro in Kombination mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und dann adjuvant Weiterbehandlung mit Pembrolizumab in der Adjuvanz. Uns interessiert an dieser Stelle, wie in der Praxis entschieden wird, ob ein Patient, der mit einer PD-L1-Expression größer 50 Prozent aufschlägt, den einen Ansatz bekommt oder den anderen. Welche Entscheidungskriterien gibt es hier?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Herr Eberhardt und Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Jetzt bin ich einmal genauso provokativ wie die Politiker in ihren Diskussionen im Fernsehen. Wie lange soll man dann noch reden? Das ist eine superschwierige Entscheidung. Es gibt die neoadjuvanten und die perioperativen Therapieprotokolle. Die Situation in Deutschland ist momentan so gespalten, dass die einen Zentren eine perioperative machen, die anderen machen nur neoadjuvante, die anderen machen lieber die Operation primär und dann adjuvante Therapie. Die Zuordnung zu den individuellen Therapieoptionen ist momentan nicht direkt durch randomisierte Studien gegeneinander untersucht worden.

Letztlich muss man sagen, es ist an allen großen und sehr effektiven interdisziplinären Zentren so, dass gemeinsam in den Tumorkonferenzen entschieden wird, wie so ein Patient behandelt

wird. Es sind häufig sehr weiche Kriterien, warum ein Patient zum Beispiel erst operiert wird, dann die Systemtherapie bekommt, oder erst Systemtherapie bekommt, damit man sicher ist, dass man ihn hinterher wirklich auch R0 reseziert oder zum Beispiel, warum er eine definitive Chemo-Strahlentherapie mit Immuntherapie bekommt. Ehrlich gesagt, die randomisierten Studien dagegen gibt es entweder nicht, oder sie zeigen bisher keine wirklich validen Unterschiede. Wie gesagt, wir könnten noch Stunden weiterreden. Diese Frage werden wir heute Abend nicht klären.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön. – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich möchte, wenn Sie erlauben, noch etwas ergänzen. Der Vorteil der neoadjuvanten Immuntherapie – und dass Immuntherapie wirkt, wissen wir – ist, dass die Wirksamkeit der Immuntherapie in der neoadjuvanten Situation, wenn der Tumor drin ist, die Neoantigene alle noch vorhanden sind, einfach höher ist. Dafür spricht relativ viel. Es gibt sogar zwei Studien, auch beim Melanom, die das eindeutig belegen. Das ist nicht das Lungenkarzinom, aber ich denke, man kann das vermutlich übertragen.

Sie müssen sich vorstellen, beim Mammakarzinom hat es etwa zehn, 15 Jahre gebraucht, bis die neoadjuvante Therapie die primäre Operation und dann adjuvante Therapie abgelöst hat. Das ist eine Revolution, die wir jetzt bei der Lunge sehen. Das wird etwas dauern. Ich denke, die meisten präferieren jetzt wegen der genannten Vorteile die neoadjuvante bzw. die perioperative Therapie, insbesondere in der N-PLUS-Situation. Wenn sie eine N1- oder N2-Situation haben, dann würde ich sagen, bekommen die meisten Patienten an den Zentren, wenn die Tumorkonferenz keine Kontraindikationen hat, inzwischen eine neoadjuvante Therapie. Bei N0-Situationen oder bei Patienten, bei denen man Sorge hat, dass sie es nicht zur Operation schaffen oder wenn die Einschmelze-Tumoren haben, die zu einer Infektion, Sepsis Anlass geben, dann ist die primäre Operation nach wie vor der Standard. Aber ansonsten, würde ich sagen, hat sich das Feld sehr zugunsten der neoadjuvanten Therapie gewandelt. Wie gesagt, im individuellen Fall, ist es eine klare Entscheidung einer interdisziplinären Tumorkonferenz. Wenn Sie zehn Tumorkonferenzen in zehn unterschiedlichen Zentren vergleichen, kann es sein, dass man zu etwas unterschiedlichen Einschätzungen kommt. Aber so ist Medizin, es ist keine exakte Wissenschaft.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön. – Herr Huber, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich möchte nur ergänzen, dass wir uns viele dieser Diskussionen sparen würden, wenn es die adäquaten Studien gäbe, wenn randomisierte Studien zu dem Thema durchgeführt würden und das nicht einfach nur neoadjuvant, nur adjuvant oder stur perioperativ gemacht wird. Wir haben das auch bei der adjuvanten versus neoadjuvanten Chemotherapie erlebt, wenn man sich scheut, randomisiert zu vergleichen, dann wird man jahrzehntelang diskutieren. Entschuldigung, wenn ich das so hart und provokativ sage, aber es ist wirklich schade.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wenn ich das kurz ergänzen darf: Die FDA hat genau das gefordert. Ich bin gespannt, ob diese Studie zustande kommt. Ich befürchte, dass sich Patienten da nicht gerne randomisieren lassen. Aber das ist meine persönliche Meinung.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Es ist leider auch schon spät.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Griesinger. – Gibt es noch Fragen? Letzte Chance. Möchte der Unternehmer zum Schluss noch eine Zusammenfassung abgeben? – Frau Mårtensson, bitte.

Frau Dr. Mårtensson (Roche Pharma): Ich würde gerne einige Worte sagen und die Diskussion kurz zusammenfassen. Wir haben über die Bedeutung der Folgetherapien für das Gesamtüberleben diskutiert. Wir haben von den Klinikern eindrücklich geschildert bekommen, dass die Betroffenen ein sehr heterogenes Kollektiv sind und die Wahl der Folgetherapie sehr individuell ist. Der Einsatz der Folgetherapien im Kontext der IMpower010 war adäquat, plausibel und nachvollziehbar. Auch das haben uns heute die Kliniker erneut

bestätigt, sodass sich mögliche verbleibende Unsicherheiten hier maximal auf das Verzerrungspotenzial auswirken sollten. Sie stellen den erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben aber nicht infrage. Wir sehen im Gesamtüberleben einen sehr deutlichen Effekt, und das sehen wir deshalb, weil Atezolizumab Rezidive verhindert.

Für die Gesamtbewertung ist in diesem Verfahren eines besonders wichtig: Die Nebenwirkungen, die wir hier sehen, entsprechen dem langjährigen, sehr gut bekannten Sicherheitsprofil. Sie sind deshalb gut kontrollierbar und in der Praxis sehr gut handhabbar. Deshalb zeigt sich im Gesamtbild, dass die Vorteile in der Wirksamkeit bei Weitem überwiegen.

Somit komme ich schon zum Schluss. Unter Atezolizumab sehen wir in diesem adjuvanten Setting eine sehr deutliche Rezidivvermeidung. Das bedeutet für die Betroffenen eine höhere Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit, und das verbessert die Überlebenschance erheblich. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Auch von meiner Seite vielen Dank. Ich wünsche Ihnen allen einen schönen guten Abend. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 17:13 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-B-042 Atezolizumab

Stand: Mai 2022

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

Atezolizumab

[Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC nach adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Im geplanten Anwendungsgebiet sind derzeit keine Arzneimittel explizit zugelassen.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet (Stadium II-IIIa mit mediastinaler N2 Erkrankung) kommt eine mediastinale Strahlentherapie nach der adjuvanten CT in Betracht.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) im Frühstadium Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben
Vinorelbin L01CA04	Vinorelbin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von nicht kleinzelligem Lungenkrebs (Stadium 3 oder 4).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-042 (Atezolizumab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 10. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	39
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	59
Referenzen	61

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DFS	Disease free survival
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PORT	surgery plus radiotherapy
RCTs	randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation der Synopse: zur Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC Stadium IB (Tumore $\geq$ 4 cm) - IIIA nach adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie.

Hinweis zur Synopse: Aufgrund der zusätzlichen Frage des pUs zur adjuvanten Therapie, sind ebenfalls systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinienempfehlungen zu diesem Setting abgebildet.

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 21.09.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 24.07.2019 und 07.01.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 2331 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. 21 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Burdett S et al., 2016 [3].

Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer.

Fragestellung

To evaluate the effects of PORT on survival and recurrence in patients with completely resected NSCLC. To investigate whether predefined patient subgroups benefit more or less from PORT.

Methodik

Population:

- individuals with histologically confirmed NSCLC who had undergone a potentially curative resection

Intervention:

- surgery

Komparator:

- surgery plus radiotherapy (PORT)

Endpunkte:

- overall survival, recurrence-free survival, local-regional recurrence, distant recurrence-free survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and CANCELIT searches (1965 to 8 July 2016)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

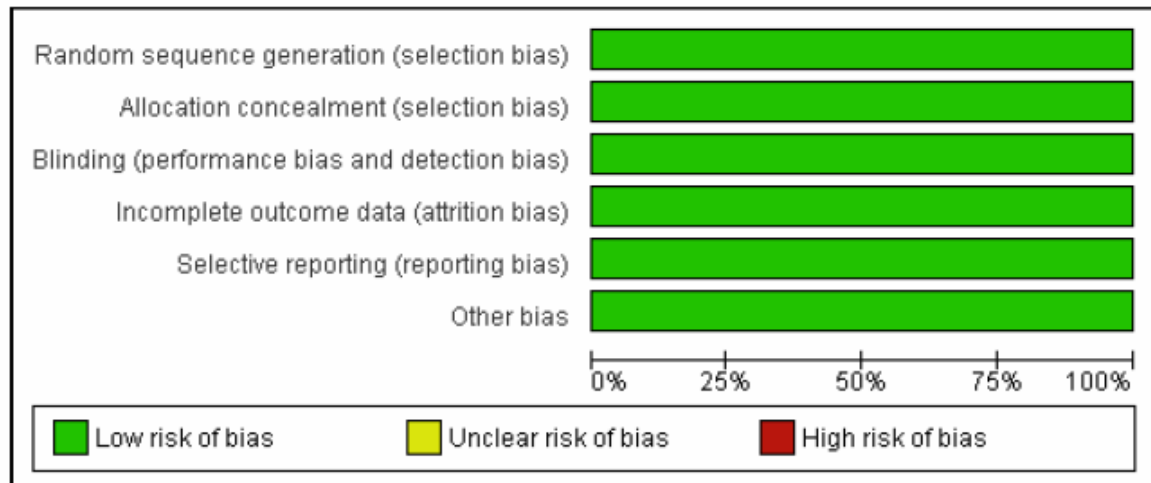
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 trials and 2343 patients

Qualität der Studien:

Figure 1. Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Survival:
 - o Survival data were available for all trials and included information from 2343 participants and 1511 deaths (777 PORT, 734 surgery alone). Although the confidence intervals (CIs) for individual trial results were wide, combined results showed a significant adverse effect of PORT on survival ($P = 0.001$), with a hazard ratio (HR) of 1.18 (95% CI 1.07 to 1.31), or an 18% relative increase in risk of death.
 - o This was equivalent to an absolute detriment of 5% at two years (95% CI 2% to 9%), reducing overall survival from 58% to 53%. Survival curves appeared to diverge at around four months and remained apart for the five years to which they could be drawn with reasonable reliability.
 - o There was some evidence of increased statistical heterogeneity between trials in the current update ($I^2 = 40\%$, $P = 0.08$), compared with the original 1998 meta-analysis. However, the random-effects result is similar (HR 1.17, 95% CI 1.02 to 1.34, $P = 0.02$), and heterogeneity appears largely driven by the Italian trial. A sensitivity analysis excluding this trial reduces heterogeneity ($I^2 = 31\%$, $P = 0.16$) and gives similar fixed-effect (HR 1.20, 95% CI 1.08 to 1.33, $P = 0.0005$) and random-effects results (HR 1.20, 95% CI 1.06 to 1.37, $P = 0.005$).
- Local recurrence-free survival:
 - o Data on local-regional recurrence were available from all trials. Analysis of local-regional recurrence-free survival, based on 1556 events (498 local-regional recurrences (200 on PORT, 298 on surgery alone) and 1058 deaths (593 on PORT, 465 on surgery alone)), gave a HR of 1.12 (95% CI 1.01 to 1.24), significantly in favour of surgery alone ($P = 0.03$).
 - o There was evidence of statistical heterogeneity between trials ($I^2 = 47\%$, $P = 0.04$), which was not apparent in the 1998 analysis ($I^2 = 29\%$, $P = 0.19$), and for this outcome, the random-effects result is less convincing (HR 1.10, 95% CI 0.95 to 1.27, $P = 0.19$) than the fixed-effect result. However, exclusion of the Italian trial again reduces heterogeneity to non-significant levels ($I^2 = 22\%$, $P = 0.23$), as well as giving similar fixed-effect (HR 1.15,

95% CI 1.04 to 1.27, $P = 0.008$) and random-effects estimates (HR 1.15, 95% CI 1.02 to 1.29, $P = 0.02$).

- o Results may suggest an increase in local-regional recurrence on the PORT arm, but the number of local-regional recurrences alone shows less local-regional recurrence on the PORT arm and more events when deaths without local-regional recurrence are included.
- Distant recurrence-free survival:
 - o All trials provided data on distant recurrence. Analysis of distant recurrence-free survival based on 1570 events (892 distant recurrences (438 on PORT, 454 on surgery alone) and 678 deaths (361 on PORT, 317 on surgery alone)) gave an HR of 1.13 (95% CI 1.02 to 1.24) in favour of surgery alone ($P = 0.02$).
 - o There was no evidence of gross statistical heterogeneity between trials ($I^2 = 31\%$, $P = 0.15$).
- Overall recurrence-free survival:
 - o A total of 1597 events were observed, 810 on PORT and 787 on surgery alone. Of these, 445 first events were deaths, 260 participants had local-regional recurrences and 654 had distant recurrences (238 participants had both local-regional and distant recurrences, of which 110 were recorded on the same date). The overall HR of 1.10 (95% CI 0.99 to 1.21) potentially suggests an adverse effect of PORT ($P = 0.07$).
 - o This 10% relative increase in risk of recurrence or death was equivalent to an absolute detriment of 3% at two years (95% CI 0% to 7%), reducing the recurrence-free survival rate from 48% to 45%.
 - o As with local-regional recurrence-free survival, there was some evidence of increased statistical heterogeneity between trials ($I^2 = 44\%$, $P = 0.06$) that was not present in the 1998 analysis ($I^2 = 26\%$, $P = 0.21$), and a random-effects analysis produces a less convincing result (HR 1.09, 95% CI 0.95 to 1.25, $P = 0.23$). However, a sensitivity analysis excluding the Italian trial not only reduces heterogeneity ($I^2 = 20\%$, $P = 0.26$) but also gives similar fixed-effect (HR 1.13, 95% CI 1.02 to 1.24, $P = 0.02$) and random-effects (HR 1.13, 95% CI 1.00 to 1.26, $P = 0.04$) results.

Fazit der Autoren

Although the radiotherapy used in most of the included trials is now considered suboptimal, this update still provides the best evidence that postoperative radiotherapy (PORT) has an adverse effect on survival. There is now less compelling evidence that the effect of PORT varies by stage, and in particular nodal status, but PORT should not be used routinely unless supporting evidence can be obtained from an ongoing trial of modern PORT techniques.

3.3 Systematische Reviews

Li R et al., 2019 [11].

Comparing the benefits of postoperative adjuvant chemotherapy vs. observation for stage IB non-small cell lung cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

to compare the benefits of postoperative adjuvant chemotherapy vs. observation for stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- resected NSCLC patients; p-stage IB (T2N0M0) NSCLC

Intervention:

- adjuvant chemotherapy

Komparator:

- observation

Endpunkte:

- OS, DFS, local recurrence, distant metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases from the earliest publications to June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- nine RCTs
- 1,645 patients who were assigned to the adjuvant chemotherapy (n=820) and observation (n=825) groups

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies for the meta-analysis

The study of stage IB	Year	Accrual year	Country	Study design	Postoperative adjuvant chemotherapy	Size	Outcome	Journal
Butts <i>et al.</i> (9)	2010	1994–2001	Canada	RCT	Cisplatin (50 mg/m ²) d1, d8, 4 weeks; vinorelbine (25 mg/m ²), weekly 16 weeks	219	5-year OS	<i>Journal of Clinical Oncology</i>
Strauss <i>et al.</i> (10)	2008	1996–2003	USA	RCT	Paclitaxel (200 mg/m ²), carboplatin (AUC =6); every 3 weeks	344	5-year OS; 5-year DFS	<i>Journal of Clinical Oncology</i>
Douillard <i>et al.</i> (11)	2006	1994–2000	France	RCT	Vinorelbine (30 mg/m ²), cisplatin (100 mg/m ²); every 4 weeks	301	5-year OS	<i>Lancet Oncology</i>
Roselli <i>et al.</i> (12)	2006	1988–1994	Italy	RCT	Cisplatin (100 mg/m ²) d1, etoposide (120 mg/m ²) d1, 2, 3; every 4 weeks	140	5-year OS; 5-year DFS; local recurrence; distant metastasis	<i>International Journal of Cancer</i>
Park <i>et al.</i> (13)	2005	1989–1998	Korea	RCT	Mitomycin C (10 mg/m ²) d1, vinblastine (6 mg/m ²) d1, cisplatin (100 mg/m ²) d1–d5; every 3 weeks	97	5-year OS; 5-year DFS	<i>European Journal of Cardio-thoracic Surgery</i>
Nakagawa <i>et al.</i> (14)	2005	1992–1994	Japan	RCT	Uracil and tegafur 400 mg/d	111	5-year OS	<i>Annals of Oncology</i>
Kato <i>et al.</i> (15)	2004	1994–1997	Japan	RCT	Uracil and tegafur 250 mg twice a day	263	5-year OS; 5-year DFS	<i>The New England Journal of Medicine</i>
Waller <i>et al.</i> (16)	2004	1995–2001	UK	RCT	Cisplatin (50 mg/m ²), mitomycin (6 mg/m ²), ifosfamide (3 g/m ²); vinblastine (6 mg/m ²); cisplatin (50 mg/m ²), vindesine (3 mg/m ²), vinorelbine (30 mg/m ²); 3 weeks	103	5-year OS	<i>European Journal of Cardio-thoracic Surgery</i>
Mineo <i>et al.</i> (17)	2001	1988–1994	Italy	RCT	Cisplatin (CDDP) (100 mg/m ²) given on day 1 and etoposide (VP16) (120 mg/m ²) administered on days 1–3; every 4 weeks	66	5-year OS; 5-year DFS; local recurrence; distant metastasis	<i>European Journal of Cardio-thoracic Surgery</i>

RCT, randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

Table 2 The risk of bias analysis of the included RCTs

Study	A	B	C	D	E	F	G	Grade
Butts <i>et al.</i> (9)	+	+	+	?	+	+	?	B
Strauss <i>et al.</i> (10)	+	+	+	?	+	+	–	B
Douillard <i>et al.</i> (11)	+	+	+	+	+	+	+	A
Roselli <i>et al.</i> (12)	+	+	+	+	+	+	?	A
Park <i>et al.</i> (13)	+	+	+	+	–	+	?	B
Nakagawa <i>et al.</i> (14)	+	+	+	?	+	+	?	B
Kato <i>et al.</i> (15)	+	+	+	+	–	+	?	B
Waller <i>et al.</i> (16)	+	+	+	+	+	?	?	B
Mineo <i>et al.</i> (17)	+	+	+	+	?	?	?	B

A, random sequence generation; B, allocation concealment; C, blinding of participants and personnel; D, blinding of outcome assessment; E, incomplete outcome data; F, selective reporting; G, other bias; +, low risk of bias; –, high risk of bias; ?, uncertain risk of bias. RCT, randomized controlled trial.

Studienergebnisse:

- No significance in the 5-year OS and 5-year DFS between the postoperative adjuvant chemotherapy and observation groups.
- However, there was a significant difference in local recurrence (RR =0.43; 95% CI: 0.23–0.80; P=0.007) and distant metastasis (RR =0.68; 95% CI: 0.48–0.97; P=0.03) between the two groups.

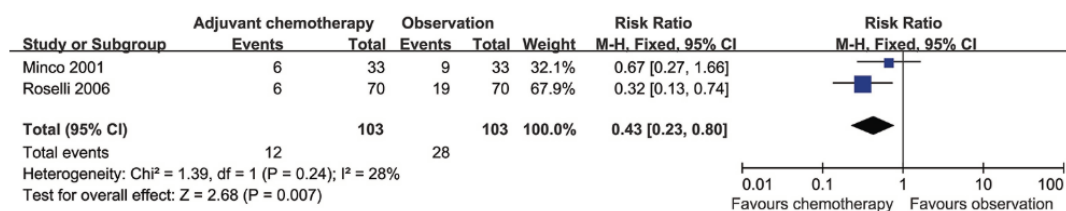


Figure 4 Forest plot of local recurrence associated with adjuvant chemotherapy compared with observation in stage IB NSCLC patients. NSCLC, non-small cell lung cancer.

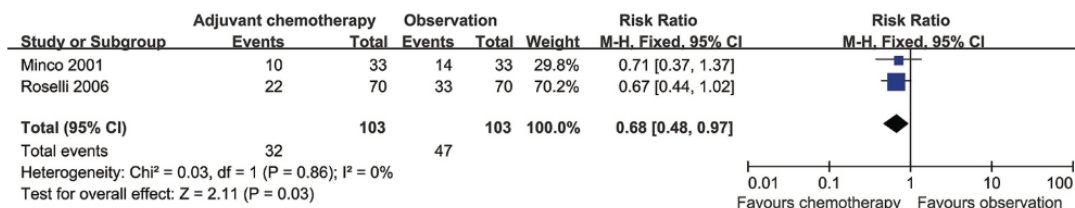


Figure 5 Forest plot of distant metastasis associated with adjuvant chemotherapy compared with observation in stage IB NSCLC patients. NSCLC, non-small cell lung cancer.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The 5-year OS and 5-year DFS of stage IB NSCLC patients were not improved by adjuvant chemotherapy. In addition, there was not enough evidence to show that adjuvant chemotherapy reduced the risks of local recurrence and distant metastasis after surgery, because these results might be influenced by sample size in the meta-analysis. In conclusion, adjuvant chemotherapy might not be recommended for stage IB NSCLC patients.

Cheng H et al., 2019 [6].

A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer.

Fragestellung

to compare adjuvant EGFR-TKIs with a placebo or adjuvant chemotherapy among patients with resected non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with resected NSCLC

Intervention:

- adjuvant EGFR-TKIs

Komparator:

- chemotherapy or a placebo

Endpunkte:

- DFS, OS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, EMBASE; between January 1, 2010 and June 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs / RCTs including three RCTs that compared adjuvant EGFR-TKIs with a placebo, and two RCTs that compared adjuvant EGFR-TKIs with chemotherapy

Charakteristika der Population:

Table 1
Baseline characteristics of included studies. *NA, not assessable.

Trials	Intervention	No.	AgeMedian	Stage (No.)	Adjuvant chemotherapy		Primary endpoint	EGFR mutation positive patients	Median follow up(year)	Median TKI treatment duration (month)
					Yes	No				
RADIANT [10]	erlotinib	N=623	62	IB to IIIA	315(50.6%)	308(49.4%)	DFS	N=102	3.9	11.9
Br.19 [11]	Placebo	N=350	62	IB to IIIA	200(57.1%)	150(42.9%)	DFS	N=59	4.7 (range, 0.1–6.3)	4.8
	gefitinib	N=251	66	IB to IIIA	43(17%)	208(83%)	OS and DFS	N=7		
Li [9]	placebo	N=252	67	IB to IIIA	44(17%)	208(83%)	OS and DFS	N=8	2.5 (range, 0.3–4.39)	6
	chemotherapy-gefitinib	N=30	59.5	IIIA N2	30	0	DFS	N=30		
Feng [8]	chemotherapy	N=30	54.6	IIIA N2	30	0	DFS	N=30	2	NA*(Range, 4–8)
	Chemotherapy-icotinib	N=21	57	IB to IIIA	21	0	DFS	21		
CTONG1104 [12]	chemotherapy	N=20	55	IB to IIIA	18	2	DFS	20	3.04(IQR 1.98–3.73)	21.9
	gefitinib	N=111	58	II–IIIA (N1–N2)	0	0	DFS	N=111		
EVAN [13]	Vinorelbine plus cisplatin	N=111	60	II–IIIA (N1–N2)	111	0	DFS	N=111	2.75(IQR1.48–3.59)	23.9(IQR20.7–24)
	erlotinib	N=51	59	IIIA	0	0	2 year DFS	N=51		
	Vinorelbine plus cisplatin	N=51	57	IIIA	51	0	2 year DFS	N=51		

Qualität der Studien:

- The study by Li et al. was not a double-blinded trial and had a moderate risk of bias (performance bias and detective bias). The other four included trials were well designed and were at a low risk of bias.

Studienergebnisse:

- For unselected intent-to treat patients who received adjuvant EGFR-TKIs versus a placebo, the hazard ratio (HR) of disease-free survival (DFS) was 0.88 (n.s.).
- For patients with an EGFR mutation, the DFS after adjuvant EGFR-TKIs was superior to that after a placebo, with a HR of 0.59 (95% CI: 0.40–0.88; P=0.009).
- For patients with an EGFR mutation, the DFS after EGFR-TKIs was greater than that after chemotherapy, with a HR of 0.42 (95% CI: 0.19–0.93; P=0.03).
- For patients with wild-type EGFR, the DFS of adjuvant EGFR-TKIs was similar to the placebo, with a RR of 1.00 (n.s.).
- Treatment with EGFR-TKIs resulted in more adverse events compared with the placebo, with a risk ratio (RR) of 2.72, (95% CI: 2.23–3.33; P < 0.00001), but fewer adverse events compared with chemotherapy, with an RR of 0.26 (95% CI: 0.18–0.38; P < 0.00001).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, patients with resected EGFR-mutant NSCLC treated with adjuvant EGFR-TKIs had an improved DFS compared with placebo or adjuvant chemotherapy. Adjuvant EGFR-TKIs were not effective among patients with wild type EGFR NSCLC. Treatment with adjuvant EGFR-TKIs resulted in more adverse events than the placebo but fewer adverse events compared with adjuvant chemotherapy. Ongoing studies are therefore needed to further confirm the possible benefits of adjuvant EGFR-TKI therapy in patients with NSCLC.

Kommentare zum Review

- inhomogeneous study design including patients with wild type EGFR, different stage, different treatment regimen and duration
- still many questions that need to be answered regarding treatment with EGFR-TKIs. For patients with EGFR mutations, which stage of lung cancer benefits most from adjuvant EGFR-TKIs after radical resection?

Liu T et al., 2019 [13].

The role of postoperative radiotherapy for completely resected pIIIA-N2 non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological features: a systemic review and meta-analysis.

Fragestellung

to assess the effect of PORT in patients with pIIIA-N2 NSCLC on the basis of clinicopathological features.

MethodikPopulation:

- completely resected pIIIA-N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

- surgical resection with or without PORT according to clinicopathological features

Endpunkte:

- OD, DFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, PubMed Central (PMC), EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) was used to assess the quality of retrospective studies / Cochrane risk of bias tool for RCTs

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- one RCT and 12 retrospective studies were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline characteristics of included studies

First author/ Year	Country of origin	Time range	No. of patients (PORT/non-PORT)	Study language	Study design	POCT (PORT/non-PORT)	RT techniques	RT dose median(Gy)	Type of surgery	NOS score
Matsuguma/2008 [14]	Japan	1986–2003	45/46	English	RS	26.7%/13%	NR	50.4	Lob/Pne	6
Wei/2017 [15]	USA	2004–2013	1244/2090	English	RS	NA	NR	NR	Sub/Lob/Pne	7
Kou/2018 [16]	USA	2004–2013	1106/1843	English	RS	NA	NR	NR	NR	7
Wang/2017 [17]	USA	2004–2013	1198/2179	English	RS	NA	NR	NR	Lob/Pne	7
Du/2009 [18]	China	2000–2005	104/255	Chinese	RS	73.1%/51.4%	2D	NR	Lob/Pne	6
Xu/2018 [19]	China	2009–2012	89/157	English	RS	98.9%/57.3%	3D	50.4	Lob/Pne	7
Sun/2017 [20]	Korea	2009–2014	51/50	English	RCT	100%*/100%	3D	50	Lob/Bilo/Pne	-
Kim/2014 [21]	Korea	2000–2011	41/178	English	RS	100%/NA	2D+3D	54	Lob/Bilo/Pne	7
Hui/2014 [22]	China	2003–2005	96/125	English	RS	NA	2D+3D	60	Lob/Pne	7
Cao/2014 [23]	China	2008–2009	39/179	English	RS	100%/71.5%	3D	50.4	Lob/Bilo/Pne/Wed	7
Pang/2017 [24]	USA	2004–2011	9040/5419	English	RS	NA	NR	NR	Lob/Bilo/Pne/Wed	7
Sawyer/1997 [25]	USA	1987–1993	88/136	English	RS	NA	NR	50.4	Lob/Pne/Wed	6
Chen/2009 [26]	China	1987–2004	46/46	Chinese	RS	NA	NR	56	Lob/Pne	6

Abbreviations: PORT, postoperative radiotherapy; POCT, postoperative chemotherapy; RT, radiotherapy; NOS, Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale score; NR, not reported; 2D, two-dimensional radiotherapy; 3D, three-dimensional conformed radiotherapy; Lob, lobectomy; Pne, pneumonectomy; Sub, sublobectomy; Bilo, Bilobectomy; Wed, wedge resection; RCT, randomized controlled trial; RS, retrospective cohort study.

*, concurrent chemoradiotherapy.

Qualität der Studien:

- All of the retrospective studies demonstrated a score of ≥ 6 (Table 2). The quality of the included RCT was relatively high (Adequate sequence generation: yes; Allocation concealment: Incomplete outcome: unclear; Free of selective reports: yes)

Table 2. Quality assessment of twelve retrospective studies using the Newcastle–Ottawa scale.

First author/ year	Selection				Comparability		Outcome			Score
	Item1	Item2	Item3	Item4	Item5	Item6	Item7	Item8	Item9	
Matsuguma/2008[14]	※	※	※	※	※	-	-	※	-	6
Wei/2017[15]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Kou/2018[16]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Wang/2017[17]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Du/2009[18]	※	※	※	※	※	-	-	※	-	6
Xu/2018[19]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Kim/2014[21]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Hui/2014[22]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Cao/2014[23]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Pang/2017[24]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Sawyer/1997[25]	※	※	※	※	※	-	-	※	-	6
Chen/2009[26]	-	-	※	※	※	-	※	※	※	6

Abbreviations: -, zero point; ※, one point. Item 1: representativeness of the exposed cohort; Item 2: selection of the nonexposed cohort; Item 3: ascertainment of exposure; Item 4: demonstrating that the outcome of interest was not present at the start of the study; Item 5: comparability of cohorts on the basis of the design (study controls for the most important factor); Item 6: comparability of cohorts on the basis of the design (study controls for other additional factors); Item 7: assessment of outcome; Item 8: follow-up long enough for outcomes to occur; and Item 9: adequacy of follow-up of cohorts.

Studienergebnisse:

- PORT significantly improved both OS [HR = 0.85; 95% confidence interval (CI): 0.79–0.92] and DFS (HR = 0.57; 95% CI: 0.38–0.85) compared with non-PORT treatment in patients with multiple N2 metastases or multiple N2 station involvement.
- No significant difference in either OS or DFS was found between PORT and non-PORT groups for patients with single N2 station involvement.
- No significant differences in OS were observed between PORT and non-PORT groups for patients of different ages, sex, tumor sizes or pT stages, and histological types.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidences from the present meta-analysis supported a role for PORT in patients with completely resected pIIIA-N2 NSCLC having multiple N2 metastases and favored withholding PORT to patients with single N2 station involvement. Further prospective RCTs are needed to confirm the findings.

Kommentare zum Review

- almost all the available data were extracted from retrospective studies
- little trial on the effect of PORT in patients with pIIIA-N2 NSCLC on the basis of clinicopathological features.
- Siehe auch: Zhang H., et al. 2019 [19]

Tang, W. et al., 2019 [18].

EGFR inhibitors as adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations.

Fragestellung

to evaluate the role of EGFR inhibitors as an adjuvant therapy for targeted patients.

Methodik

Population:

- completely resected patients with EGFR mutation-positive NSCLC

Intervention:

- adjuvant EGFR-TKIs

Komparator:

- adjuvant non-EGFR therapy

Endpunkte:

- DFS, OS, (serious) adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, ISI Web of Science, ScienceDirect, SpringerLink, The Cochrane library, AACR, and the Ovid databases as far back as they extend (k.A. zu genauem Zeitrahmen der Suche)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies that assigned 1152 patients

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of the eligible studies.

Trial	Phase	Period	Patients Number	Mutation Type	Pathologic Stage	Experimental Events	Control Events	Outcome
Goss 2013	III	Sept.2002-Apr.2005	15	Exon19 deletion and Exon21 Leu58Arg	IB-IIIa	TKIs(Gefitinib)	Placebo	No statistic DFS or OS benefit
Janjigian 2011	Retrospective	May.2002-Aug.2008	167	Exon19 n = 93(56%) Exon21 n = 74(44%)	I-III	TKIs(Erlotinib/Gefitinib) + Chemotherapy	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Kelly 2015	III	Nov.2007-Jul.2010	161	Exon19 n = 89(55.3%) Exon21 n = 72(44.7%)	IB-IIIa	TKIs (Erlotinib) + Chemotherapy	Placebo	DFS benefit; OS data immature
Li 2014	II	Aug.2008-Sept.2011	60	Exon19 n = 20(33.3%) Exon21 n = 40(66.7%)	IIIA-N2	TKIs (Gefitinib) + Chemotherapy	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Ly 2015	Retrospective	Sept.2004-May.2013	138	Exon18 n = 4(2.9%) Exon19 n = 58(42%) Exon21 n = 70(50.7%) Complex Mutation n = 6 (4%)	I-IIIa	TKIs(Erlotinib/Gefitinib/Icotinib)	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Waterhouse 2012	II	Tus.2008-Jan.2012	106	Mutation type not mentioned	IB-IIIa	TKIs + Chemotherapy (docetaxel, bevacizumab, and erlotinib)	Chemotherapy	No statistic DFS or OS benefit
Xie 2018	Retrospective	Jan.2013-Mar.2017	104	Exon19 n = 58(55.8%) Exon21 n = 46(44.2%)	II-IIIa	TKIs (Gefitinib)	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Yue 2017	II	Sept.2012-May.2015	102	Exon19 n = 58(56.8%) Exon21 n = 43(42.2%) Complex Mutation n = 1 (1%)	IIIA	TKIs (Gefitinib)	Chemotherapy (vinorelbine plus cisplatin)	DFS benefit; OS data immature
Zhong 2018	II	Sept.2011-Apr.2014	222	Exon19 n = 58(52%) Exon21 n = 53(48%)	II-IIIa	TKIs (Gefitinib)	Chemotherapy (Vinorelbine plus cisplatin)	DFS benefit; OS data immature
Feng 2015	II	Feb.2011-Dec.2012	39	Exon18 n = 1(3%) Exon19 n = 16(41%) Exon21 n = 22(56%)	IB-IIIa	TKIs (Icotinib) + Chemotherapy	Chemotherapy	No statistic DES or OS benefit
Tsuboi 2005	III	Oct.2002-Mar.2003	38	Mutation type not mentioned	I-IIIa	TKIs (Gefitinib)	Placebo	No survival data

Qualität der Studien:

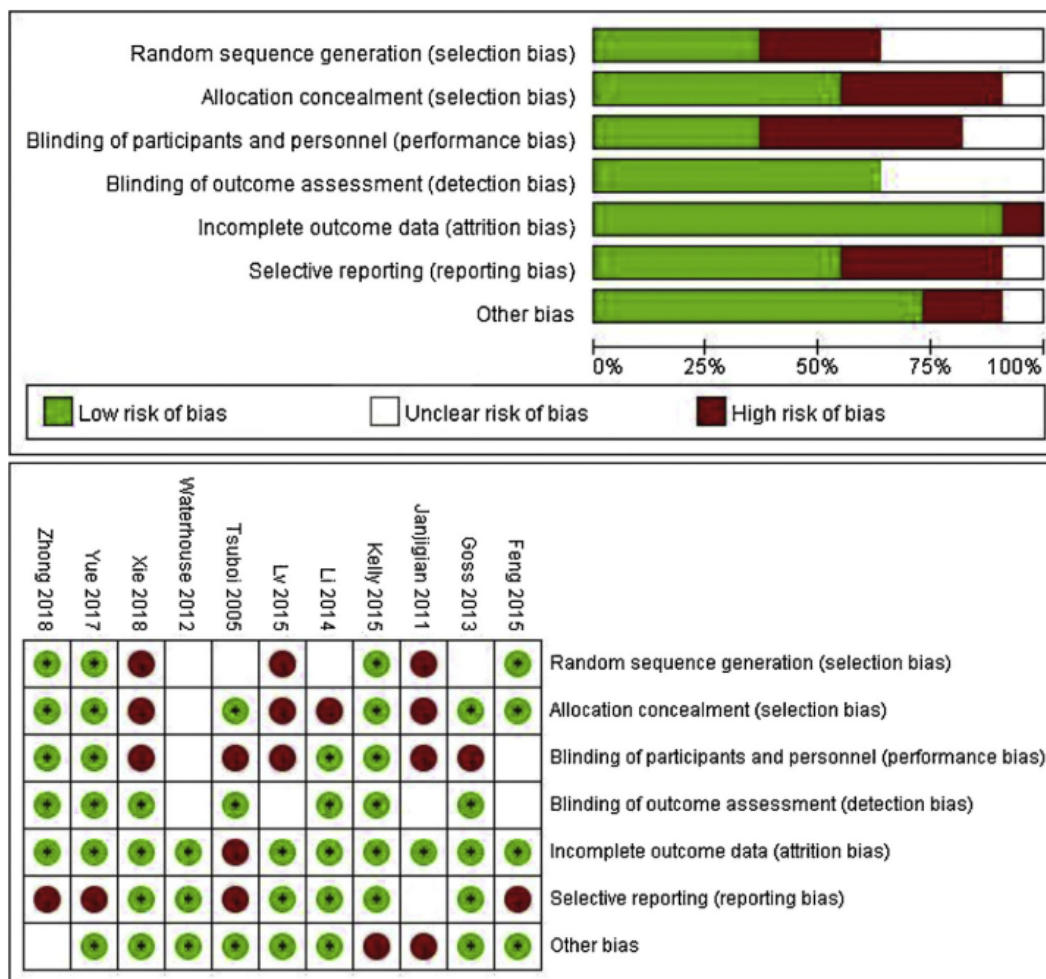


Fig. 6. The assessment of bias of included studies using the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool.

Studienergebnisse:

- adjuvant treatment with EGFR-TKIs can prolong both the OS and DFS when compared to treatment without TKIs as an adjuvant therapy (OS: OR, 0.63; 95% CI, 0.46 to 0.87, $P=0.004$; heterogeneity $I^2=61\%$, $P=0.008$; DFS: OR, 0.56; 95% CI, 0.43 to 0.72, $P < 0.00001$; heterogeneity $I^2=37\%$, $P=0.10$).
- predefined subgroup analyses in this meta-analysis suggested a greater DFS with the mono EGFR-TKIs compared with chemotherapy, whereas the OS benefit failed to show a similar difference between the two arms ($p=0.30$).
- treatment with EGFR-TKIs plus chemotherapy was associated with a significantly longer DFS and OS compared to mono chemotherapy in patients with completely resected EGFR-mutant NSCLC (DFS: OR, 0.48; 95% CI, 0.34-0.68; $P < 0.0001$; heterogeneity $I^2=47\%$, $P=0.07$; OS: OR, 0.50; 95% CI, 0.31-0.78; $P=0.003$; heterogeneity $I^2=57\%$, $P=0.05$).
- less severe adverse events (SAEs) were observed in the TKIs group (OR, 0.22; 95% CI, 0.14 to 0.37, $P < 0.00001$; heterogeneity $I^2=22\%$, $P=0.28$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adjuvant therapies are required to prevent disease recurrence and improve patient survival after surgery. Our results suggest a benefit in the DFS (and perhaps in the OS) when using adjuvant EGFR-TKIs, with or without the addition of chemotherapy, which indicates that adjuvant EGFR-TKIs could be a potential treatment option compared to adjuvant chemotherapy in completely resected patients with EGFR mutation positive NSCLC. It may not be curative, but adjuvant EGFR-TKIs do provide clinical benefit for most patients. Moreover, its safety and tolerability also make it an appealing treatment option for patients with resected EGFR-mutant NSCLC.

Kommentare zum Review

- there was a limited number of phase III studies available to be included in our study, so we included several phase II trials and retrospective studies as well, both of which increased the heterogeneity of this meta-analysis.
- OS benefit demonstrated in this meta-analysis appears to be mainly driven by two studies (Li et al. and Yue et al.), which enrolled only Stage III patients and represented a small scope of patients.
- number of studies available for comparison of mono EGFR-TKIs with chemotherapy was limited.

Raphael J et al., 2019 [17].

Adjuvant Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Resected Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to perform a systematic review of the literature and meta-analysis of randomized controlled trials to assess the efficacy and safety of adjuvant EGFR TKIs in NSCLC.

Methodik

Population:

- patients aged 18 years or older with a stage IB to IIIA NSCLC (any histology), particularly patients harboring an EGFR activating mutation. All patients had to have their tumor completely resected before they received the TKI.

Intervention:

- adjuvant TKI

Komparator:

- no treatment, placebo or adjuvant chemotherapy

Endpunkte:

- DFS, OS, safety

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 2000 till October 2017 without language restriction: Medline (OVID), and Embase

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 randomized trials and 1860 patients met the inclusion criteria and were included in this review. Among them, data of 599 patients with an activating EGFR mutation (ie, exon 19 deletion/exon 21 L858R) were included.

Charakteristika der Population:

TABLE 1. Characteristics of Included Trials

RCT Trial	Phase	TKI	D	Control	Stage	Primary Endpoint	N	EGFR-mutant	DFS Benefits
BR19	III	Gefitinib	2 y	Placebo	IB-IIIa	OS	503	15	No
RADIANT	III	Erlotinib	2 y	Placebo	IB-IIIa	DFS	973	161	No
P-C-G	II	Gefitinib	6 m	No trt	IIIa, N2	DFS	60	60	Yes
CKC-1102	II	Icotinib	4-8 m	No trt	IB-IIIa	DFS	39	39	No
CTONG-1104	III	Gefitinib	2 y	CT	II-IIIa	DFS	222	222	Yes
EVAN	II	Erlotinib	2 y	CT	IIIa	DFS	102	102	Yes

CT indicates computed tomography; D, duration of TKI; DFS, disease-free survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; m, month; N, number; OS, overall survival; P-C-G, pemetrexed, carboplatin, and gefitinib trial; RCT, randomized controlled trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor; trt, treatment.

Qualität der Studien:

- Overall, risk of bias was low, particularly in the random sequence generation and in the reporting of outcomes. Yet, the allocation concealment was not clearly stated in 4 studies and the blinding domain was not met in 4 studies. Furthermore, the OS data were reported in 4 studies so far.

Studienergebnisse:

- In patients harboring an EGFR mutation, adjuvant TKIs decreased the risk of disease recurrence by 48% (HR: 0.52, 95% confidence interval [CI]: 0.35-0.78), improved 2-year DFS (HR: 0.53, 95% CI: 0.43-0.66) but did not improve OS (HR: 0.64, 95% CI: 0.22-1.89).

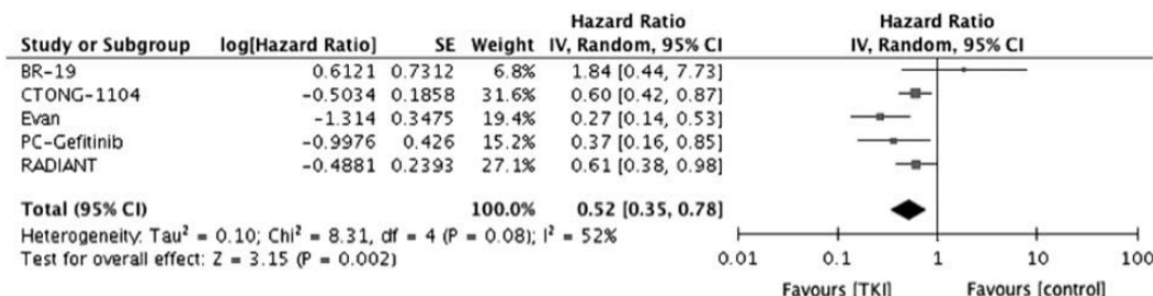


FIGURE 2. Forest plot for DFS in patients harboring an EGFR mutation. CI indicates confidence interval; DFS, disease-free survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

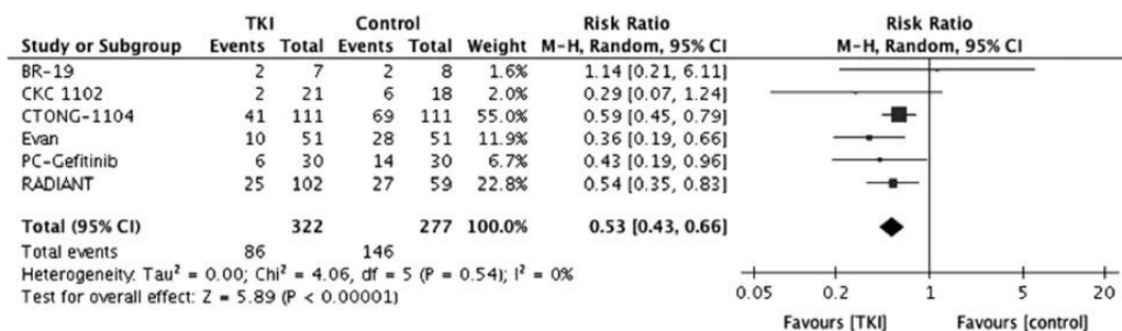


FIGURE 3. Forest plot for 2-year DFS in patients harboring an EGFR mutation. CI indicates confidence interval; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

- The risk of developing $\geq$ grade 3 skin toxicity (OR: 6.07, 95% CI: 4.34-8.51) and diarrhea (OR: 4.05; 95% CI: 2.44-6.74) was increased.
 - In subgroup analyses, the DFS benefit was more pronounced in trials using TKIs over chemotherapy compared with trials using TKIs postchemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adjuvant TKIs appear to decrease the risk of recurrence in NSCLC patients harboring an EGFR mutation but do not improve OS. However, OS data are still immature and longer follow-up is needed for a definitive assessment of this outcome measure. There is currently not sufficient evidence (low level of evidence) to recommend routine use of adjuvant TKIs. Further results from ongoing well-designed trials will define the role of adjuvant TKI in NSCLC patients harboring an EGFR mutation and provide stronger conclusions.

Lu D et al., 2019 [14].

Differential effects of adjuvant EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with different stages of non-small-cell lung cancer after radical resection: an updated meta-analysis.

Fragestellung

to compare the beneficial effects of adjuvant tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy with those of traditional therapy on NSCLC patients, specifically on EGFR-mutant and stage II-IIIa patients, who might benefit most from such treatment.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with pathological stage I–IIIA NSCLC suitable for adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy

Intervention/Komparator:

- adjuvant EGFR-TKIs vs chemotherapy or placebo, or adjuvant combination of TKIs and chemotherapy vs chemotherapy alone

Endpunkte:

- DFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library without any restrictions on publication status/date

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa scale / Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six randomized control trials and three retrospective cohort studies of 2,467 patients

Charakteristika der Population:

- The overall EGFR mutation rate was 48.62%

Qualität der Studien:

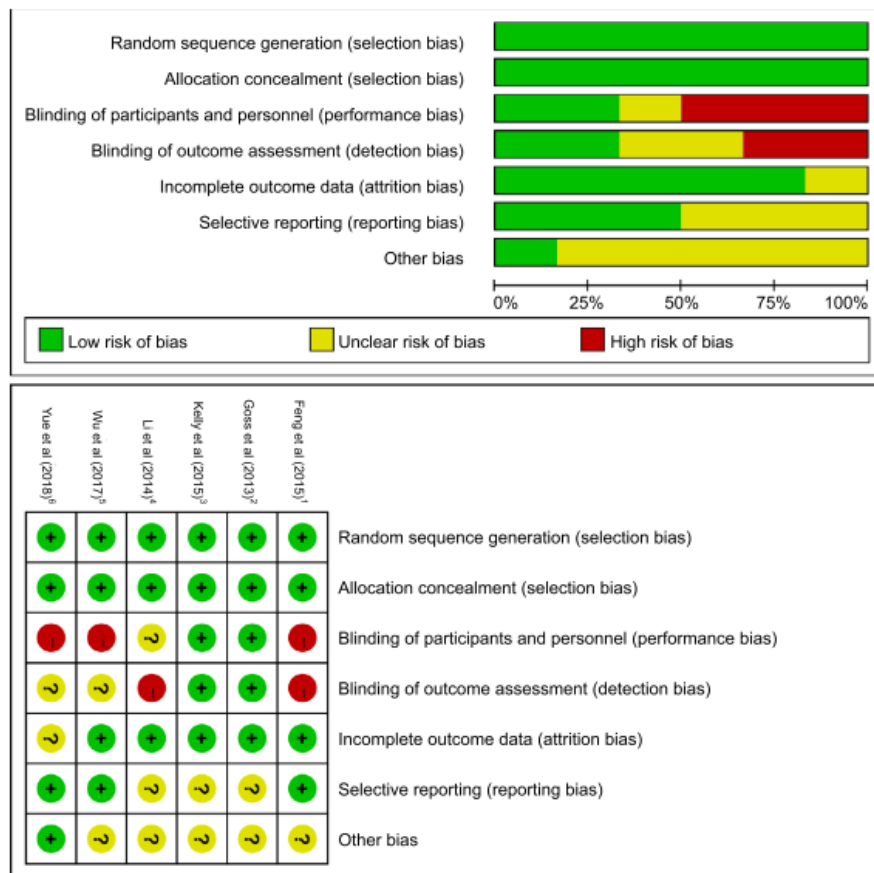


Figure S1 Risk-of-bias graph and summary for the included randomized control trials.

Table S1 Newcastle–Ottawa scale for [quality](#) assessment of non-randomized cohort studies

Study	Selection				Comparability	Exposure			Total score
	1	2	3	4	1	1	2	3	
D'Angelo et al (2012) ⁷	b	a	a	b	ab	a	a	A	8
Janjigian et al (2011) ⁸	b	a	a	a	ab	a	a	B	9
Lv et al (2015) ⁹	b	a	a	b	a	a	a	A	7

Studienergebnisse:

- DFS was significantly improved in all the patients (HR, 0.77; 95% CI, 0.68–0.88) and in the subgroup of EGFR-mutant patients (HR, 0.49; 95% CI, 0.40–0.61).
- The difference of 5-year OS in the subgroup of EGFR-mutant patients (HR, 0.48; 95% CI, 0.31–0.72) was statistically significant, while in all the patients (HR, 1.01; 95% CI, 0.85–1.19), the difference was not significant.

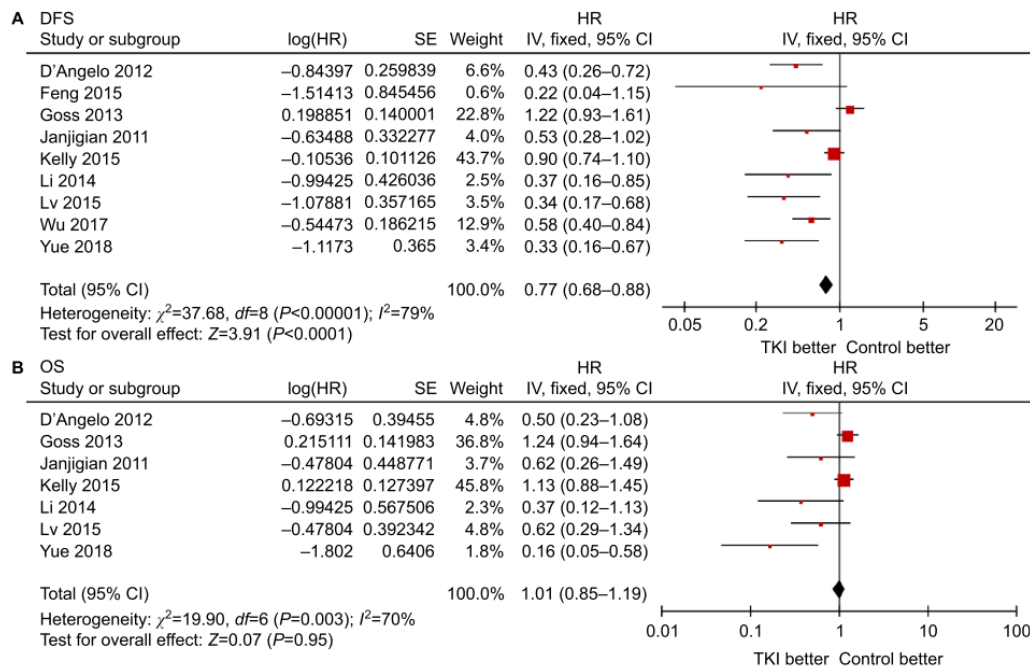


Figure 2 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in patients with NSCLC after radical resection.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

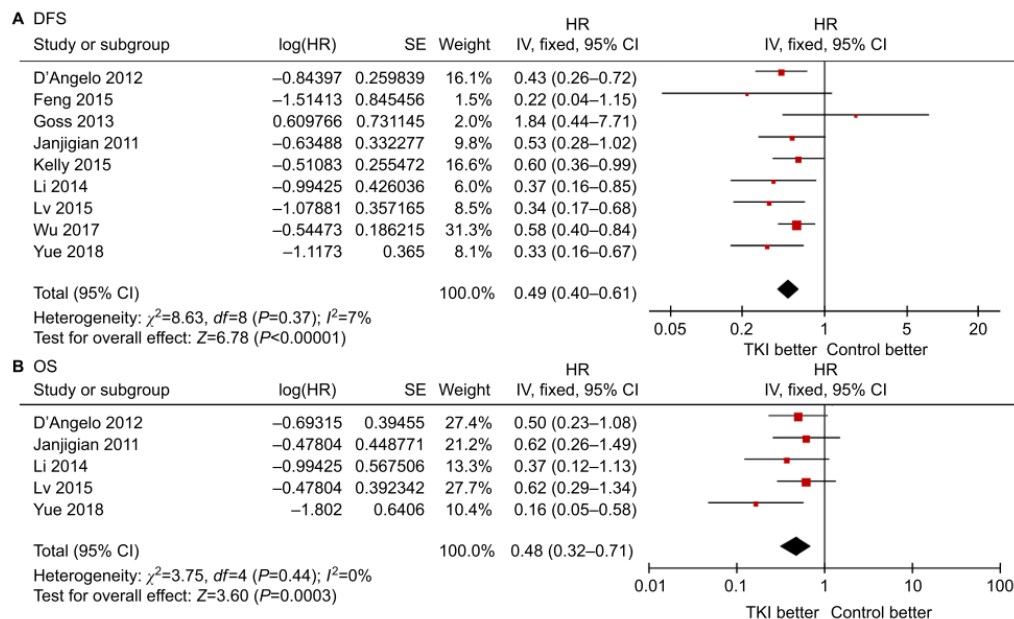


Figure 3 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in patients with EGFR-mutant NSCLC after radical resection.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

- In the subgroups of studies in which <50% of patients were in stage I (HR, 0.46; 95% CI, 0.35–0.60) and >30% of patients were in stage IIIA (HR, 0.46; 95% CI, 0.35–0.60), DFS was significantly improved, while in the subgroups of studies in which <30% of patients were in stage IIIA (HR, 0.90; 95% CI, 0.77–1.04) and >50% of patients were in stage I (HR, 0.90; 95% CI, 0.77–1.04), DFS was not significantly improved.

Table 2 Effects of adjuvant TKIs on DFS in relation to proportions of stage I and III NSCLC

Category	Studies divided into subgroups	HR [95% CI]
Stage I	>30 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Janjigian et al (2011) ²⁹ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵ , Lv et al (2015) ¹⁹	0.85 [0.74–0.99]
	≤30 Li et al (2014) ²⁷ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.49 [0.36–0.67]
	>40 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Janjigian et al (2011) ²⁹ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵ , Lv et al (2015) ¹⁹	0.85 [0.74–0.99]
	≤40 Li et al (2014) ²⁷ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.49 [0.36–0.67]
	>50 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Janjigian et al (2011) ²⁹ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵	0.90 [0.77–1.04]
	≤50 Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Li et al (2014) ²⁷ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.46 [0.35–0.60]
	>30 Feng et al (2015) ¹⁸ , Li et al (2014) ²⁷ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.47 [0.36–0.60]
	≤30 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Janjigian et al (2011) ²⁹ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵	0.92 [0.79–1.07]
Stage III	>40 Li et al (2014) ²⁷ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.49 [0.36–0.67]
	≤40 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Janjigian et al (2011) ²⁹	0.85 [0.74–0.99]
	>50 Li et al (2014) ²⁷ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.49 [0.36–0.67]
	≤50 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Janjigian et al (2011) ²⁹	0.85 [0.74–0.99]

Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; TKIs, tyrosine kinase inhibitors.

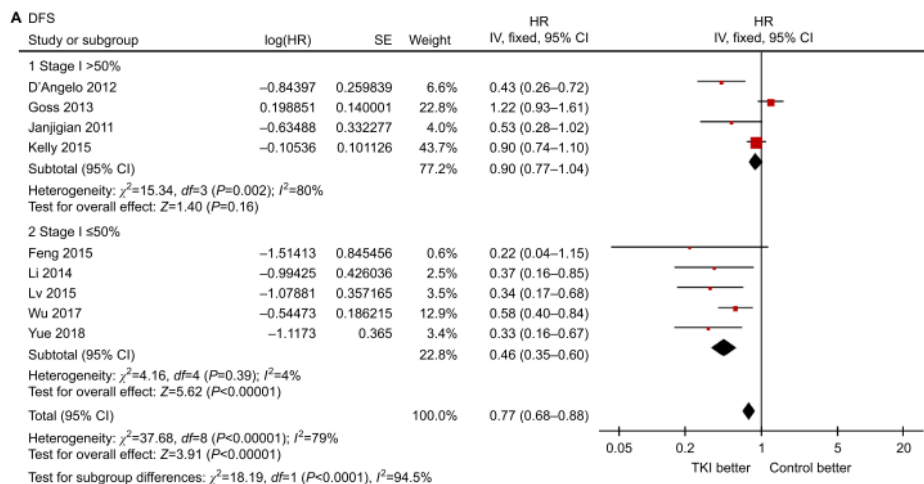
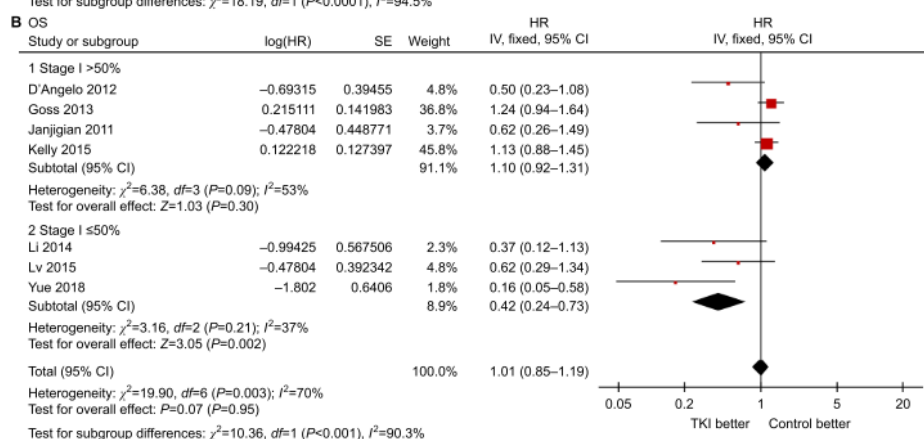
A DFS

B OS


Figure 4 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in subgroups in which >50% and <50% of patients were diagnosed with stage I NSCLC after radical resection.

Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

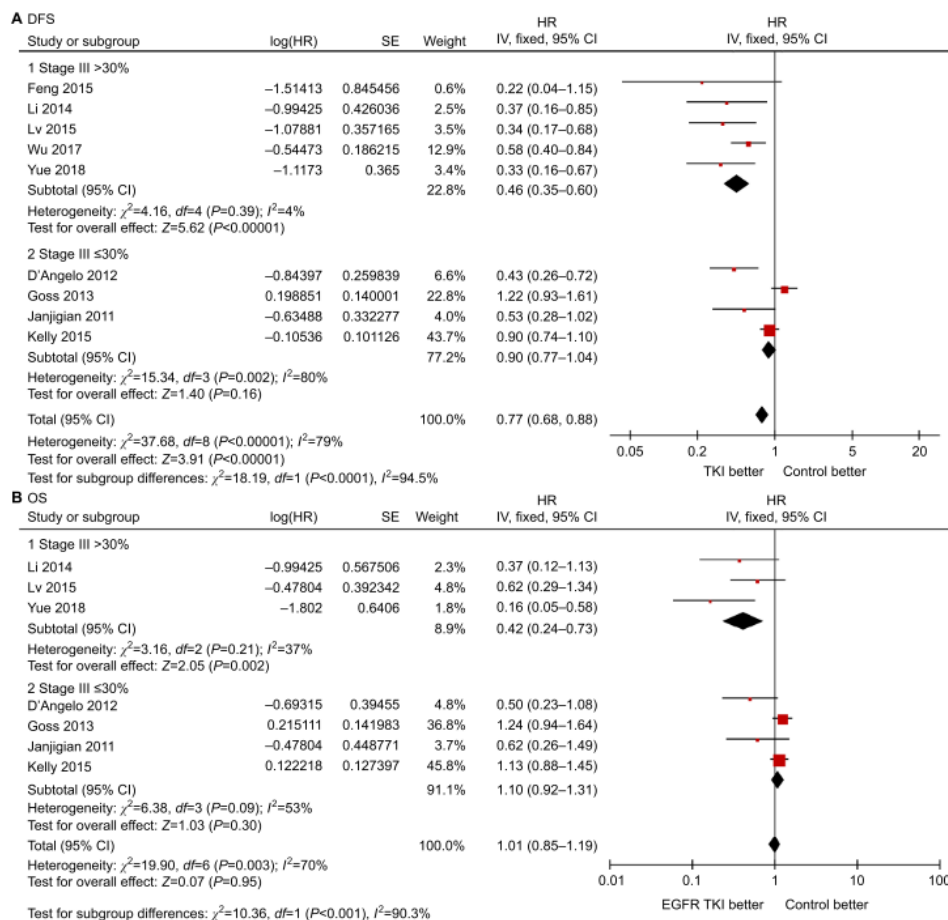


Figure 5 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in subgroups in which >30% and <30% of patients were diagnosed with stage III NSCLC after radical resection.

Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicated that postoperative adjuvant EGFR-TKI treatment may provide significant benefits in terms of DFS and OS in patients with EGFR-mutated NSCLC, especially those with regional lymph node metastasis (N1 and N2), but may not be beneficial in patients with stage I NSCLC.

Qie S et al., 2018 [16]

S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of S-1 plus cisplatin as concurrent chemoradiation (experimental group [EG]) compared with standard concurrent chemoradiation regimens (control group[CG]) in patients with local advanced non-small cell lung cancer

Methodik

Population:

- all patients were histologically or pathologically confirmed locally advanced non-small cell lung cancer stage III

Intervention/Komparator:

- S-1-based or S-1 monotherapy concurrent chemoradiation regimens versus standard concurrent chemoradiation regimens

Endpunkte:

- PFS, OS, 1,2,3-year OS, and grade 3 or 4 toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase and Pubmed databases between January, 1996 and February, 2018, and also searched the Cochrane Library databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 randomized control trials were included
- A total of 377 patients were included in the present meta-analysis, with 185 patients undergoing S-1-based or S-1 monotherapy concurrent regimens and 192 patients undergoing standard concurrent chemoradiation regimens

Charakteristika der Population:

Table 1					
The characteristics of the studies included.					
Trial	Patients enrolled	Gender M/F	PS	Interventions	
Shukuya. 2012	Arm A 39 Arm B 50	Arm A 34/5 Arm B 37/13	0–1	Arm A: S-1 (p.o.q.d.40 mg/m ² , on days 1–14), cisplatin (60mg/m ² , on day 1). Arm B: Vinorelbine (20 mg/m ² , on days 1 and 8), cisplatin (80mg/m ² , on day 1). The treatment cycles in both arms were repeated every 4 weeks for a maximum of four cycles concurrent with radiotherapy.	
Sugawara. 2013	Arm A 35 Arm B 31	Arm A 28/7 Arm B 26/5	0–1	Arm A: Cisplatin (80 mg/m ² on days 8 and 36), UFT (p.o. 400 mg/m ² , on days 1–14 and 29–42). Arm B: Vinorelbine (20 mg/m ²) on days 1, 8, 29, and 36 and cisplatin (80 mg/m ²) on days 1 and 29. The schedule of concurrent thoracic radiotherapy was 60Gy in 30 fractions.	
Seib. 2015	Arm A 55 Arm B 55	Arm A NG Arm B NG	0–1	Arm A: S-1 (40 mg/m ² /dose per oral, b.i.d, on days 1–14) and cisplatin (60 mg/m ² on day 1) repeated every 4 weeks). Arm B: vinorelbine (20mg/m ² on days 1, 8) and cisplatin (80 mg/m ² on day) repeated every 4 weeks. The schedule of concurrent thoracic radiotherapy was 60Gy in 30 fractions.	
Yao. 2015	Arm A 20 Arm B 20	Arm A 15/5 Arm A 14/6	0–1	Arm A: Cisplatin (60 mg/m ² on day1, every 4 weeks for 2 cycles), S-1 (p.o.b.i.d. 40 mg/m ² , on days1–14). Arm B: Cisplatin (60 mg/m ² on day1, every 4 weeks for 2 cycles). Both arms received radiotherapy concurrently	
Feng. 2016	Arm A 36 Arm B 36	Arm A 24/12 Arm A 21/15	0–1	Arm A: Cisplatin (60 mg/m ² on day1 followed by at 4-week intervals), S-1 (p.o.b.i.d. 40 mg/m ² , on days1–14). Arm B: Cisplatin (60 mg/m ² on day1 followed by at 4-week intervals). Both arms received radiotherapy concurrently	

Qualität der Studien:

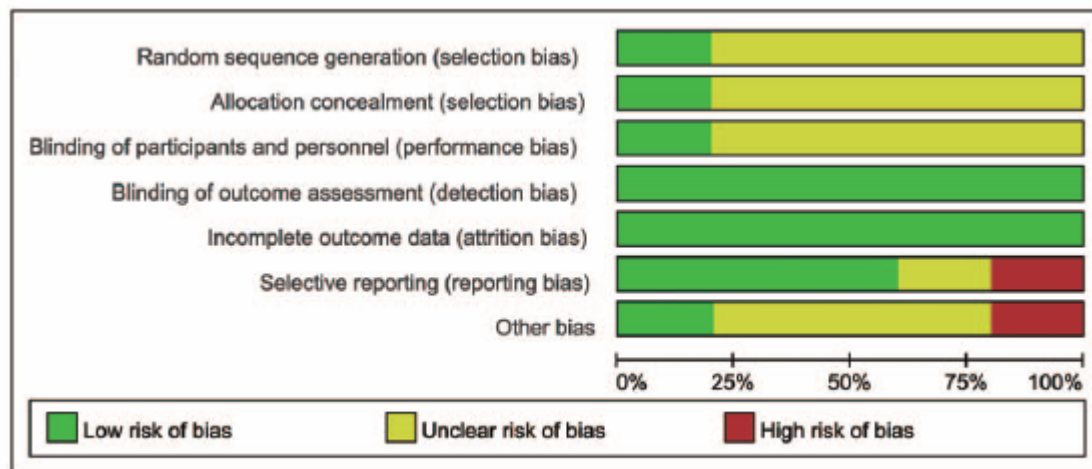


Figure 1. Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis of the pooled data suggested that overall survival (OS), progressive free survival (PFS) and 1,2,3-year OS were not significantly different.
- The combination of S-1 and cisplatin had lower grade 3 or 4 leukocytopenia, neutropenia, (RR=0.54, 95% CI: 0.38–0.75, P=.0003; RR=0.23, 95% CI: 0.14–0.36, P<.00001, respectively).
- The rates of nausea, diarrhea, thrombocytopenia, pneumonitis, anorexia, anemia, febrile neutropenia were much the same in the 2 groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

No significant difference existed in OS, 1,2,3-year OS, and PFS. Compared with standard regimens, S-1plus cisplatin as concurrent chemoradiation is well tolerated with much lower grade 3 or 4 late toxicities in terms of leukocytopenia, and neutropenia

Kommentare zum Review

- Keine Angaben zu Metastasen

Zhao Y et al., 2019 [21]

The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis

Fragestellung

The optimal treatment for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) is controversial. We aimed to address this important issue through a Bayesian network meta-analysis.

Methodik

Population:

- pathologically or clinically suspected stage IIIA-N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

- multiple treatments including surgery, radiotherapy, chemotherapy, and their multiple combinations

Endpunkte:

- survival data as endpoints

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, MEDLINE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases / ublished before March 25, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Adopted Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

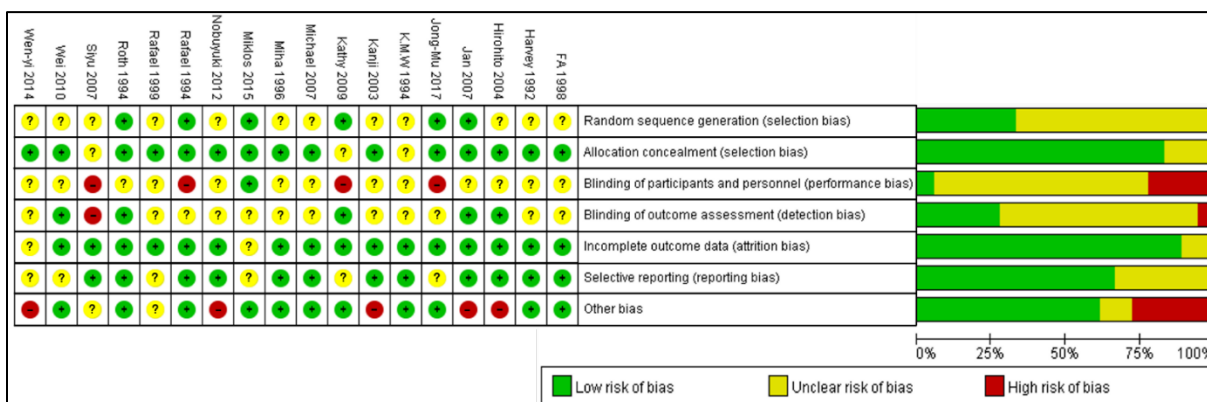
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs with a total of 2,158 patients randomized to receive 1 of the following 13 treatments: surgery alone (S), radiotherapy alone (R), surgery followed by adjuvant chemotherapy (SC), surgery followed by adjuvant radiotherapy (SR), neoadjuvant chemotherapy followed by surgery (CS), sequential chemoradiotherapy (CR), concurrent chemoradiotherapy (C_R), neoadjuvant sequential chemoradiotherapy followed by surgery (CRS), neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by surgery (C_RS), neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy (CSC), neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy (CSR), surgery followed by adjuvant sequential chemoradiotherapy (SCR), and surgery followed by adjuvant concurrent chemoradiotherapy (SC_R).

Charakteristika der Population:

- Although 2 included studies recruited patients with stage IIIA but non-N2 NSCLC, N2 patients still accounted for more than 70% of the population of both studies.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

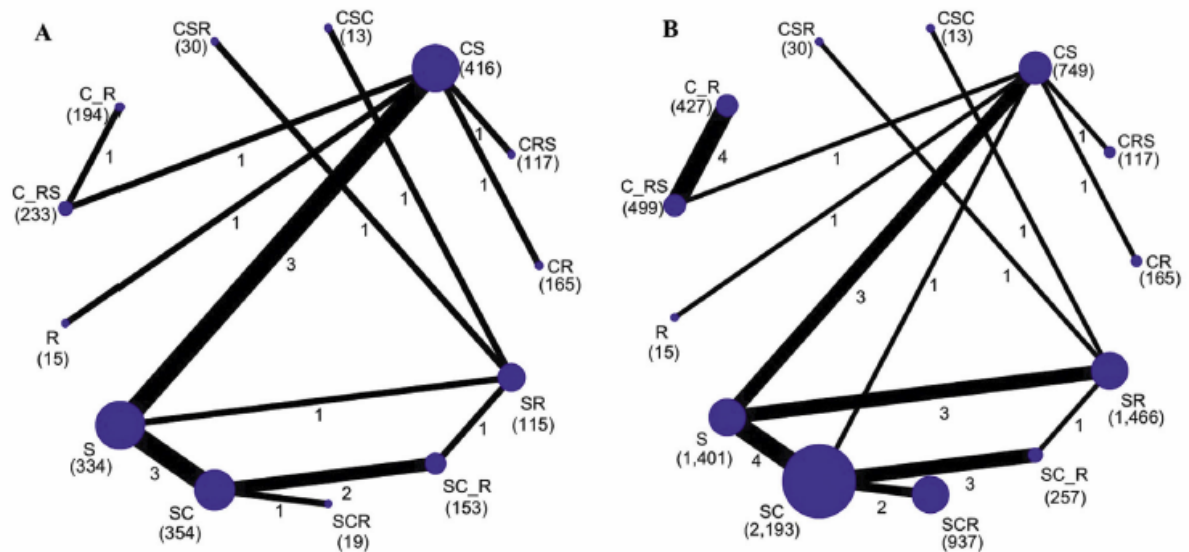


Fig 2. Network of comparisons established for (A) the original network meta-analysis and (B) first-sensitivity analysis. The first-sensitivity analysis additionally included nonrandomized controlled trials. Node size is proportional to the number of included patients (in parentheses). The width of the lines is proportional to the number of trials (beside the line) comparing the connected treatments. (C_R = concurrent chemoradiotherapy; C_RS = neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy + surgery; CR = sequential chemoradiotherapy; CRS = neoadjuvant sequential chemoradiotherapy + surgery; CS = neoadjuvant chemotherapy + surgery; CSC = neoadjuvant chemotherapy + surgery + adjuvant chemotherapy; CSR = neoadjuvant chemotherapy + surgery + adjuvant radiotherapy; R = radiotherapy alone; S = surgery alone; SC = surgery + adjuvant chemotherapy; SC_R = surgery + adjuvant concurrent chemoradiotherapy; SCR = surgery + adjuvant sequential chemoradiotherapy; SR = surgery + adjuvant radiotherapy.)

- In terms of overall survival, neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy or radiotherapy, which tended to be consistent (hazard ratio [HR] 1.14, 95% credible interval [CrI] 0.21 to 5.93), ranked superior to other treatments.
- Notably, neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy was significantly more effective in prolonging survival than surgery alone (HR 0.38, 95% CrI 0.18 to 0.81), surgery plus adjuvant radiotherapy (HR 0.51, 95% CrI 0.29 to 0.92) and potentially surgery plus adjuvant chemotherapy (HR 0.49, 95% CrI 0.23 to 1.05).
- Overall, with 29% as the highest possibility of causing the fewest treatment-related deaths, neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy or radiotherapy was the safest treatment option.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although the debate on optimal treatment for stage IIIA-N2 NSCLC is certain to continue, this NMA indicates that CSR and CSC were preferentially recommended for teams with high efficacy-low risk profiles. Further investigation of CSR and CSC in the form of randomized trials is necessary. Through multidisciplinary consultation with thoracic and oncologic teams, resection of the primary tumors and metastatic lymph nodes in addition to reduction of recurrence and metastasis through other treatment regimens may be the keys to prolonging the survival of N2 disease.

Lei T et al., 2016 [8]

Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy is superior to chemotherapy following surgical treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer

Fragestellung

to investigate the role of PORT in N2 NSCLC patients who received adjuvant chemotherapy after radical resection.

Methodik

Population:

- patients with locally advanced N2 stage cancer

Intervention/Komparator:

- surgery followed by chemoradiotherapy to surgery followed by chemotherapy alone

Endpunkte:

- OS and/or disease-free survival (DFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Medline databases (last search updated in March 2015)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the included randomized controlled trials (RCTs) was evaluated according to the PEDro scale. The quality of the included studies was evaluated according to the Methodological Index for Non-Randomized Studies. The Methodological Index for Non-Randomized Studies includes 12 items that are each scored as 0 (not reported), 1 (reported but inadequate), or 2 (reported and adequate).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six studies met our criteria for analysis: two RCTs and four retrospective reviews

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

First author	Year	Study years	Country	Study design	Stage	Number of patients		DFS (HRs and 95% CIs)	OS (HRs and 95% CIs)	Sequencing of CT and RT	Quality assessment	
						Undergoing POCRT	Undergoing POCT				PEDro scale	MINORS
Robinson et al ¹³	2015	2006–2010	USA	Retrospective	IIIA (N2)	1,850	2,633	NA	0.89 (0.80–0.99)	Sequential	/	20
Shen et al ¹⁴	2014	2004–2009	People's Republic of China	RCT	IIIA (N2)	66	69	1.49 (1.01–2.20)	0.69 (0.46–1.04)	Concurrent	9	/
Kim et al ²⁵	2014	2000–2011	Korea	Retrospective	N2	38	178	0.75 (0.48–1.17)	1.50 (0.94–2.39)	Sequential	/	18
Zou et al ²⁸	2010	1998–2005	People's Republic of China	Retrospective	III (N2)	104	79	0.63 (0.46–0.86)	0.69 (0.50–0.96)	Sequential	/	19
Douillard et al ²⁷	2008	1998–2000	USA	Retrospective	N2	48	70	NA	0.93 (0.53–1.64)	Sequential	/	19
Perry et al ²⁴	2007	NA	France	RCT	IIIA (N2)	19	18	1.16 (0.37–3.65)	0.95 (0.33–2.74)	Sequential	8	/

Abbreviations: CI, confidence interval; CT, chemotherapy; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; MINORS, Methodological Index for Non-Randomized Studies; NA, non-available; OS, overall survival; POCRT, postoperative chemoradiotherapy; POCT, postoperative chemotherapy; RCT, randomized controlled trial; RT, radiation therapy.

Qualität der Studien:

- Overall, the methodological quality of the two RCTs was good.
- Points were lost because the blinding of patients and investigators was not reported. The Methodological Index for Non-Randomized Studies scores of the other four non-RCTs ranged from 18 to 20 points and were deemed acceptable.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis:

- o a greater OS benefit associated with POCRT versus POCT (HR =0.87, 95% CI: 0.79–0.96, P=0.006).
- o DFS was investigated in four studies, including two RCTs and two retrospective reviews. There was no significant difference in DFS between the two groups, as the combined HR for DFS. Significant heterogeneity ($\chi^2=12.08$, P=0.007, I²=75.2%) was observed between these four studies.
- Subgroup analyses:
 - o The subgroup analysis was performed on two RCTs (n=172 patients), which demonstrated that adding radiation did not benefit either OS or DFS with adequate homogeneity.
 - o In the four retrospective reviews, additional PORT significantly improved OS (HR =0.89, 95% CI: 0.81–0.98) with modest homogeneity ($\chi^2=7.18$, P=0.067, I²=58.2%). These four reviews did not report on how additional PORT affected DFS. The results of this pooled analysis demonstrated that the application of PORT in an adjuvant setting significantly improves DFS (HR =0.67, 95% CI: 0.52–0.86) with adequate homogeneity (I²=0.0%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, compared to adjuvant chemotherapy alone, adjuvant chemotherapy plus radiotherapy significantly improves OS but not DFS in N2 NSCLC patients. Due to the lack of studies and especially of RCTs on the use of POCRT in N2 NSCLC, the therapeutic benefit of this strategy remains unclear. Thus, large-scale, multicenter clinical trials are urgently needed.

Liu T et al., 2019 [12].

Comparative efficacy and safety for different chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to account for missing head-to-head data and multiple regimen comparisons. The study aimed to perform a network meta-analysis to estimate the relative efficacy and tolerability of different agents based concurrent chemotherapy regimens, attempting to identify the most preferable regimen used concurrently with thoracic radiation for locally advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- locally advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- different agents based concurrent chemotherapy regimens (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, and major international scientific meetings were searched for the available studies published before October 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

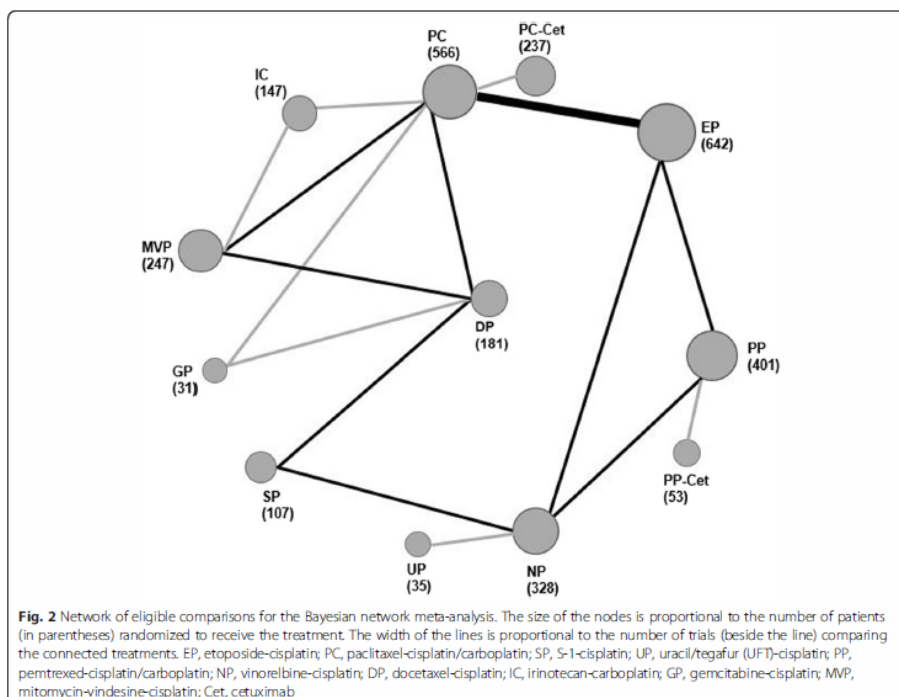
- 14 RCTs with 2975 patients randomized to receive the twelve categories of treatments were included in the meta-analysis
- The twelve treatments were EP, PC, pemetrexed-cisplatin/carboplatin (PP), S-1-cisplatin (SP), uracil/tegafur (UFT)-cisplatin (UP), vinorelbine-cisplatin (NP), gemcitabine-cisplatin (GP), docetaxel-cisplatin (DP), irinotecan-carboplatin (IC), mitomycin-vindesine-cisplatin (MVP), PC + cetuximab (PC-Cet), and PP + cetuximab (PP-Cet), respectively

Qualität der Studien:

- Seven trials were judged to be unclear risk of bias, as they had more than three domains indicating as unclear risk. The remaining trials were rated with a low risk of bias. No trial was judged to be high risk of bias.

Studienergebnisse:

- Conventional pairwise meta-analysis
 - Direct comparison meta-analysis was feasible only for EP vs. PC. EP was more effective than PC in terms of OS (HR = 0.85, 95% CI: 0.77–0.94) and PFS (HR = 0.66, 95% CI: 0.47–0.95).
 - No significant differences were observed in ORR and overall SAEs between the two arms. PC had a trend higher risk of causing grade ≥ 3 radiation pneumonitis (RP) than EP (OR = 0.48, 95% CI: 0.21–1.1; P = 0.08).
- Network meta-analysis



- o In term of OS, EP showed a trend significant advantage over PC (HR = 0.83, 95% CI: 0.65–1.0; P = 0.05). Other regimen comparisons did not produce statistically significant differences.
- o With regard to PFS and ORR, no significant differences were observed for all regimen comparisons.
- o As for overall SAEs and RP, MVP showed significantly higher risk of SAEs in comparison to each regimen except GP and PC-Cet. DP was more likely to cause SAEs than SP (OR = 0.51, 95% CI: 0.30–0.86) and UP (OR = 0.38, 95% CI: 0.15–0.96). NP resulted in a higher and a trend higher risk of SAEs than UP (OR = 0.47, 95% CI: 0.24–0.94) and SP (OR = 0.63, 95% CI: 0.38–1.0; P = 0.05), respectively. PC had a trend higher risk of grade $\geq$ 3 RP than PP (OR = 0.053, 95% CI: 0.00064–1.0; P = 0.05) and EP (OR = 0.19, 95% CI: 0.016–1.1; P = 0.06).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on efficacy and tolerability, SP is likely to be the most preferable regimen used concurrently with thoracic radiation for locally advanced NSCLC, followed by UP and PP. GP and PC-Cet appeared to be the worst and second-worst regimens for this population. Further direct head-to-head, well-designed, prospective studies are needed to confirm these findings.

Chen Y et al., 2018 [4]

Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

updated meta-analysis by specifically including only randomized control trials of patients exclusively diagnosed with stage IIIA/N2 NSCLC, to ascertain whether addition of preoperative radiotherapy to chemotherapy would improve the survival outcome in these stage IIIA/N2 patients.

Methodik

Population:

- resectable stage IIIA (T1–3, N2, M0) non-small cell lung cancer patients

Intervention/Komparator:

- preoperative induction chemoradiotherapy with chemotherapy alone in the treatment

Endpunkte:

- tumor response, pathological complete response, mediastinal nodule downstaging, pathological complete response of mediastinal lymph node, progression free survival (PFS), and OS at 2, 4, and 6 years

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases up to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three RCTs were finally included in our meta-analysis
- 334 patients, where 157 underwent induction chemotherapy and 177 underwent induction chemoradiotherapy

Charakteristika der Population:

Table 1 Summary of three randomized controlled trials included in the meta-analysis

Study	Publication year	Stage	CT regimen	CRT regimen	Number of patients		Median survival	
					CT	CRT	CT	CRT
Girard et al.	2010	cN2 IIIA	GC	VP or PC + Con RT(46Gy)	14	32	24.2	–
Katakami et al.	2012	pN2 IIIA	DC	DC + Con RT(40Gy)	28	28	29.9	39.6
Pless et al.	2015	pN2 IIIA	DP	DP + Seq RT(44Gy)	115	117	26.2	31.7

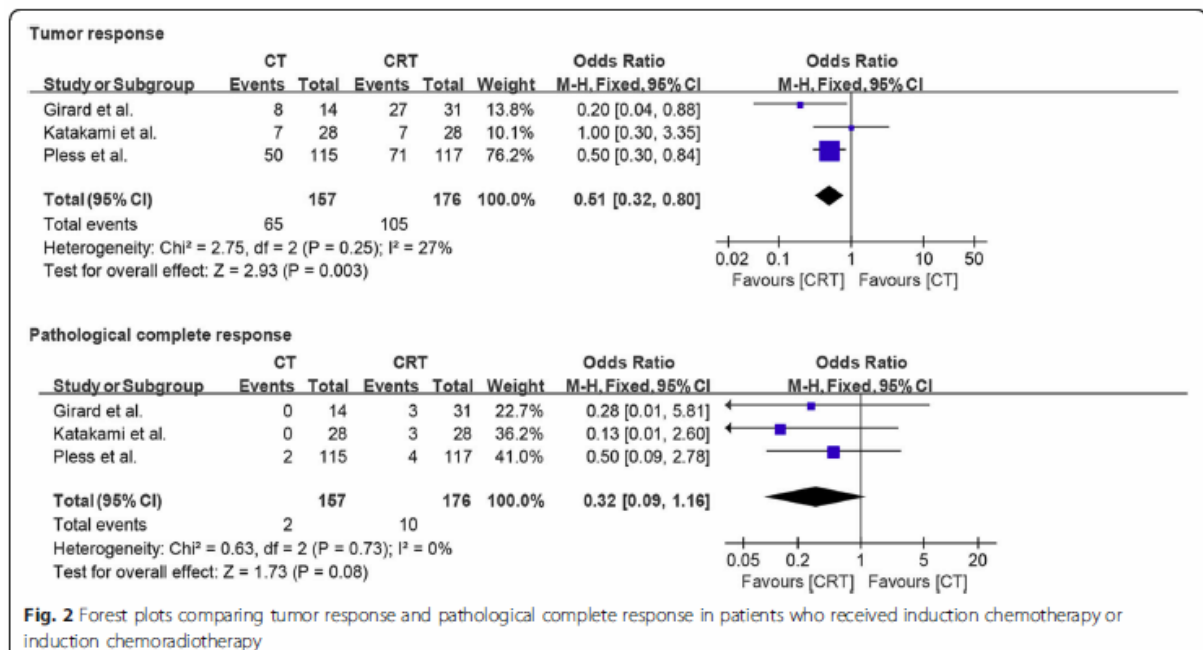
Abbreviations: GC gemcitabine + cisplatin, DP docetaxel + dsiplatin, DC docetaxel + carboplatin, VP vinorelbine + cisplatin, PC paclitaxel + carboplatin, Seq RT sequential radiochemotherapy, Con RT concomitant radiochemotherapy

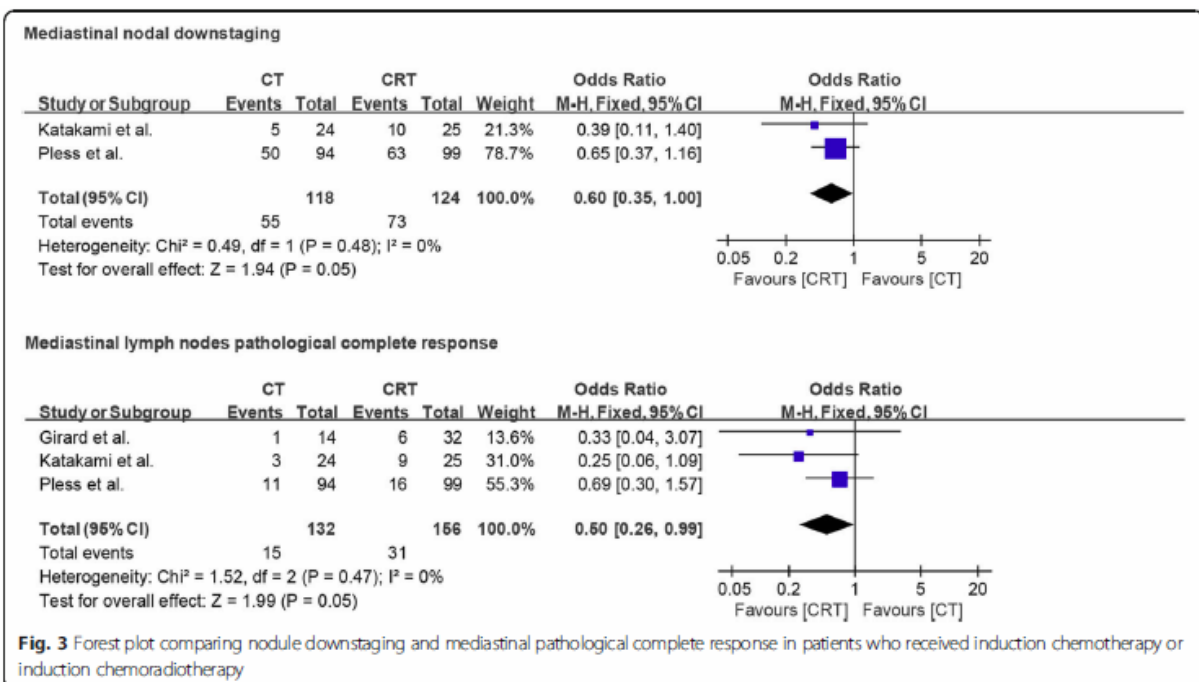
Qualität der Studien:

- The quality of the RCT by Girard et al. was of level B, due to incomplete outcome data that resulted in high attrition bias. However, the other two RCTs were assessed as level A.

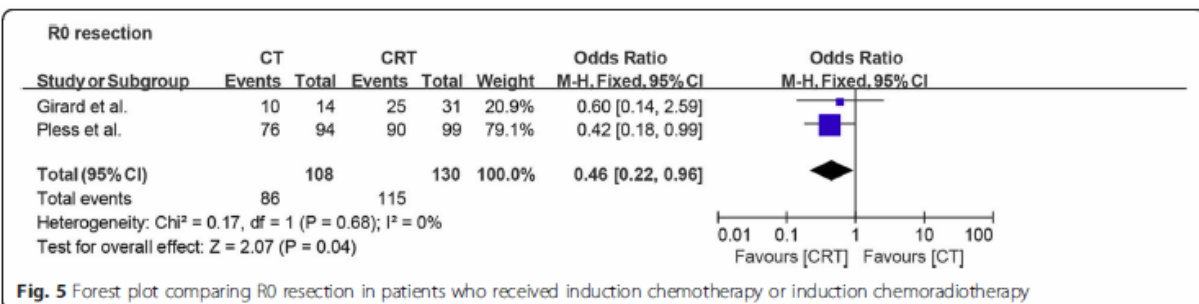
Studienergebnisse:

- The pooled results demonstrated that, in comparison to induction chemotherapy, induction chemoradiotherapy has a significant benefit in tumor response, mediastinal downstaging, and pathological complete response of mediastinal lymph nodes.





- In addition, no more peri-intervention mortality was detected in patients from chemoradiotherapy group, and a higher number of patients from this group had R0 resection.



- However, our results did not show any difference between overall survival and progression-free survival after 2, 4, and 6 years of follow-ups, in patients undergoing radiation therapy vs. induction chemotherapy.

Fazit der Autoren

Preoperative chemoradiotherapy, as compared to chemotherapy alone, can increase the pathological response and mediastinal downstaging in patients with resectable stage IIIA/N2 NSCLC, without increasing peri-interventional mortality. However, it does not improve long-term survival. Going forward, additional high-quality randomized controlled trials should be undertaken to further confirm the validity of our results.

Chen YY et al., 2015 [5]

Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer.

Fragestellung

to assess the effect of postoperative chemotherapy without radiotherapy in early stage patients.

Methodik

Population:

- histologically confirmed NSCLC (including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma) with radically resection;
- pathologic stage I and/or II with an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 or less;
- no major organ (liver, kidney, or heart) dysfunction;
- no preoperative anticancer treatment;
- no other cancer site besides lung;

Intervention/Komparator:

- surgery plus postoperative chemotherapy versus surgery alone

Endpunkte:

- OS, DFS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- RCTs published after January 1, 1992 were enrolled

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen trials with 3,923 patients

Qualität der Studien:

- All RCTs included a statement about randomization, and detailed descriptions were listed in eleven trials. Blinding of participants and personnel assessment was only described in one trial.¹⁴ However, it was not always feasible to blind in studies involving surgery. No quality difference was observed in the included RCTs except for in the study of Strauss et al which had a higher risk than others due to early termination (data not shown).

Studienergebnisse:

- Compared with surgery alone, postoperative chemotherapy significantly improved DFS and OS with HR of 0.71 (P=0.005) and 0.74 (P,0.00001), respectively.

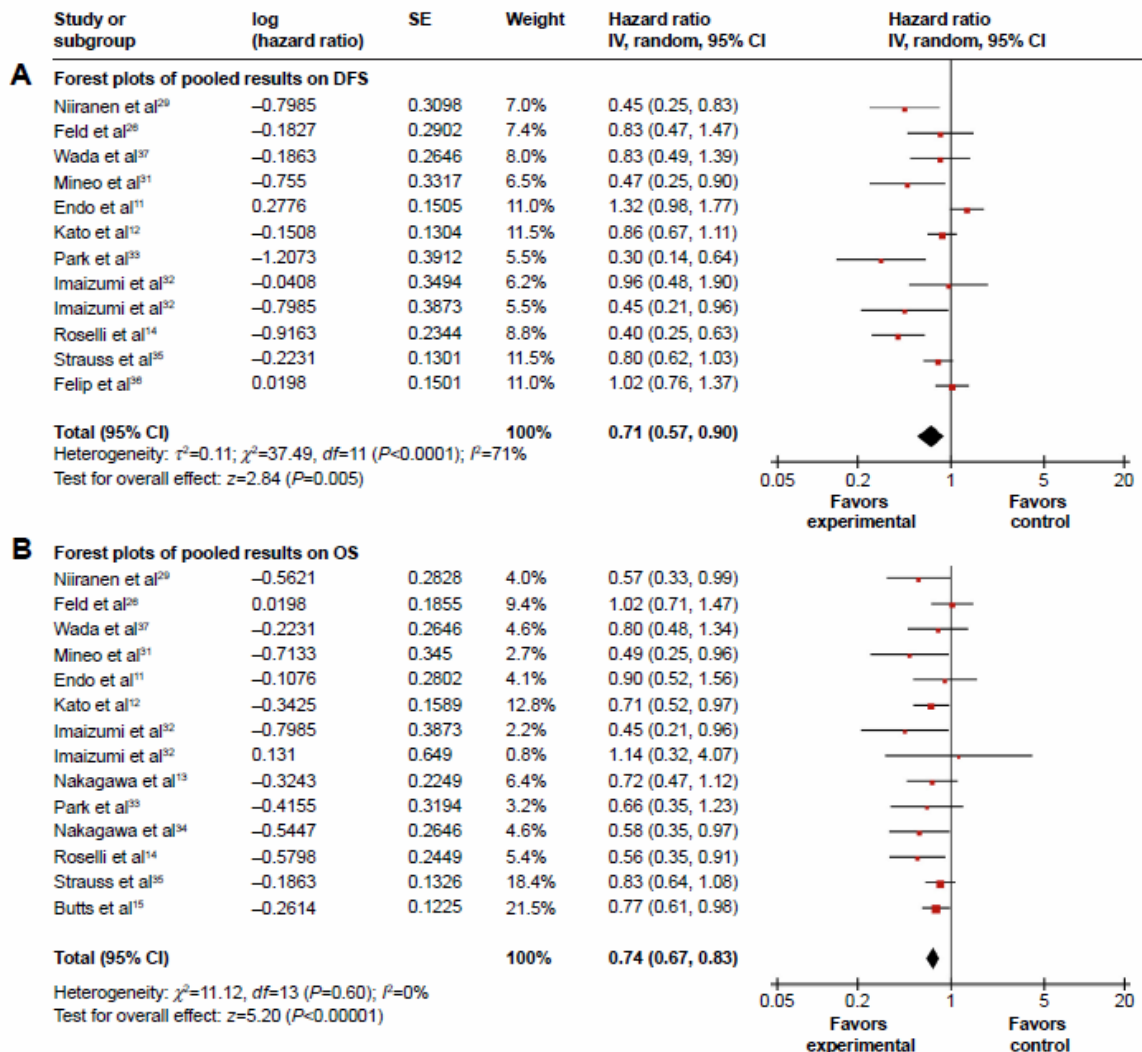


Figure 2 Forest plots of pooled results on DFS (A) and OS (B) comparing chemotherapy and control groups.

Abbreviations: CI, confidence interval; DFS, disease-free survival; IV, inverse variance; OS, overall survival; SE, standard error.

- Subgroup analysis by regimen:
 - o Cisplatin-based chemotherapy showed results consistent with the overall DFS, which favored postoperative chemotherapy (HR: 0.61, 95% CI, 0.47–0.81, $P=0.0005$). There was evidence of publication bias by Egger's test ($P=0.029$). However, single UFT chemotherapy did not show a DFS benefit without publication bias.
 - o Compared with control groups, both cisplatin-based (HR: 0.75, $P=0.0001$) and single UFT (HR: 0.72, $P=0.002$) chemotherapy showed survival benefits in the combined OS analysis. Some evidence of publication bias was identified in DFS analysis of cisplatin-based chemotherapy by Begg's ($P=0.048$) and Egger's tests ($P=0.045$). ITC demonstrated that cisplatin-based chemotherapy had a longer DFS than single UFT chemotherapy (HR: 0.587, 95% CI, 0.387–0.89, $P=0.04$), but it failed to show difference of OS between the two regimen types.
- Subgroup analysis of survival by stage: (...) An evaluation of DFS for stage IA and II patients could not be conducted due to the limited data. (...) In this analysis, the OS data on stage II patients was not sufficient to perform a reliable analysis.

- Grade 3–4 neutropenia, nausea and vomiting, thrombocytopenia, and infection were observed in 16.4%, 10.7%, 2%, and 1.9% of the patients who received cisplatin-based chemotherapy, respectively. Incidence of other adverse effects like sensory neuropathy, anemia, and diarrhea were less than 1%. Incidence of grade 3 or 4 nausea/vomiting and anorexia were observed in 0.8% and 0.7% of the patients who received single UFT chemotherapy, respectively. Only four treatment-related deaths (0.2%) occurred in chemotherapy group (data not shown). These findings indicate that chemotherapy toxicity was mild and well tolerated.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis demonstrates the positive efficacy of postoperative chemotherapy alone in stage I–II, I, and IB NSCLC with mild toxicity, but a significant benefit was not found in IA patients. Meanwhile, this meta-analysis also indicates that efficacy of cisplatin-based chemotherapy is comparable to single UFT chemotherapy in OS, but better than single UFT chemotherapy in DFS; however, further studies are needed to verify these findings in clinical practice. In view of few trials that have assessed the effects of postoperative chemotherapy alone in stage IA and II patients, we suggest that more trials should be conducted to confirm the effectivity of postoperative chemotherapy in stage IA and II NSCLC patients in future.

Zhang T et al., 2018 [20]

Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer

Fragestellung

Meta-analysis aimed to compare the effects of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in patients with Stage IB NSCLC.

Methodik

Population:

- Patients with NSCLC Stage IB

Intervention:

- Adjuvant platinum-based chemotherapy after surgery

Komparator:

- Surgery alone (included wedge resection, lobectomy and pneumonectomy)

Endpunkte:

- OS, disease-free survival (DFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Medline and Cochrane Library from inclusion to July 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality of RCTs was independently assessed by two investigators, and discrepancies were resolved by consensus. Using Cochrane approach to analyse the allocation concealment. Investigators evaluated blinding of outcome assessment and adequate description of withdrawals. Randomization method assessed by Jadad et al. Intention to treat analysis was assessed.

Ergebnisse

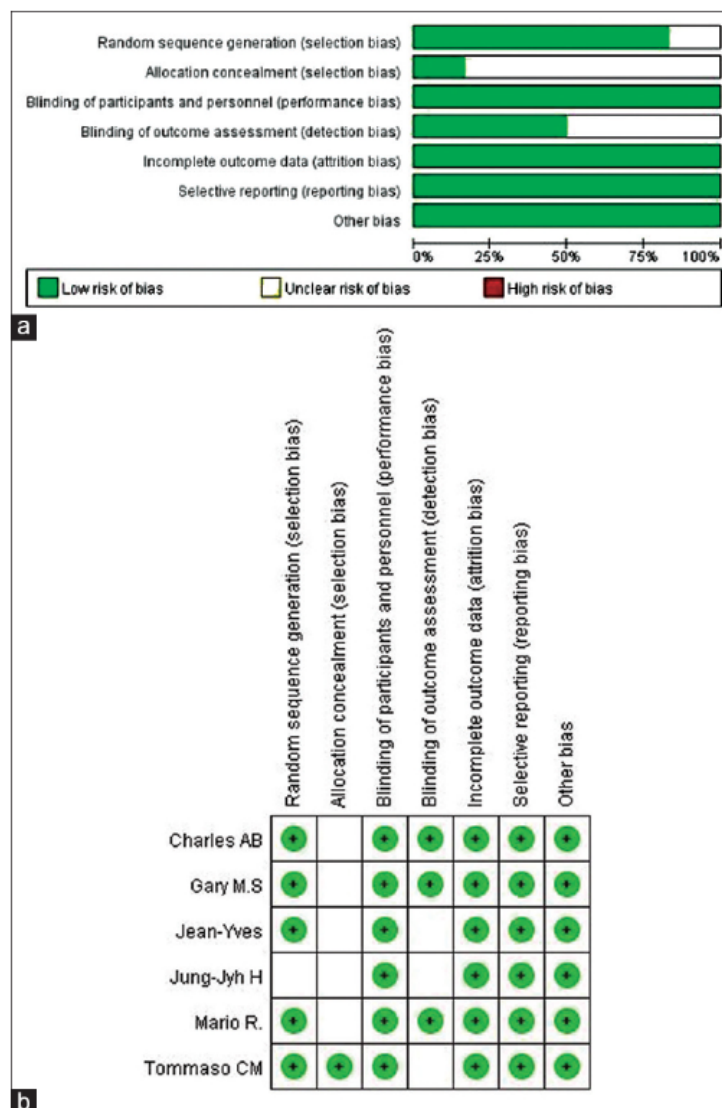
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs, 2007 patients included

Charakteristika der Population:

- Two of the six trials also included patients with stage IB-IIIA and IB-II; OS and DFS of stage IB could not be obtained in these two trials; these data were not included in the meta-analysis
- Meta-analysis based on four trials with 685 patients

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- OS (n= 4 Studien): Adjuvant chemotherapy was beneficial to the patients with stage IB disease, RR = 1,19; 95 %-CI: 1,03-1,37; p = 0,02
- DFS (n= 4 Studien): 5-year DFS RR = 1,36; 95 %-CI: 1,13-1,63; p = 0,001

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adjuvant chemotherapy after surgery, as compared with surgery alone, can definitely improve OS and PFS-rates. In other words, distant survival could be prolonged with adjuvant chemotherapy due to decreasing locoregional progression and distant recurrences. Thus, we positively recommend that this treatment strategy should be considered in the patients with Stage IB NSCLC.

Kommentare zum Review

- According to the results heterogeneity tests showed high-level heterogeneity.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2018 [9,10]

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.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Therapieempfehlungen des Lungenkarzinoms

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.

LoE/GoR

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies

		untreated control groups in RCTs			
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 7: Konsensusstärke

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Für den Aktualisierungsprozess 2013-2018 erfolgte keine systematische Aufarbeitung und Berücksichtigung existierender evidenzbasierter Leitlinien.

Empfehlungen

Postoperative Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie mit einem cisplatinhaltigen Regime führte in 3 randomisierten Studien bei Patienten im Stadium IB-III A (inzidentell) zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Anstieg der 5-Jahres Überlebensrate von 4,1 % - 15 %. Dieser Effekt wurde bestätigt durch zwei Metaanalysen, wobei die Datenlage im Stadium IB nicht konsistent ist.

Bei älteren Patienten, Patienten mit Z.n. Pneumonektomie und Patienten im reduzierten Allgemeinzustand war die Verträglichkeit schlechter und die Dosis der applizierten Chemotherapie erniedrigt, so dass auf diese Faktoren genauso wie auf ein postoperatives Zeitintervall von maximal 60 Tagen zu achten ist.

8.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA ₁ / IIIA ₂ (vgl. 8.5.1) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
8.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Im Stadium IB wird eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen.	
8.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
8.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.	
8.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einer interdisziplinären Behandlungsgruppe mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen.	

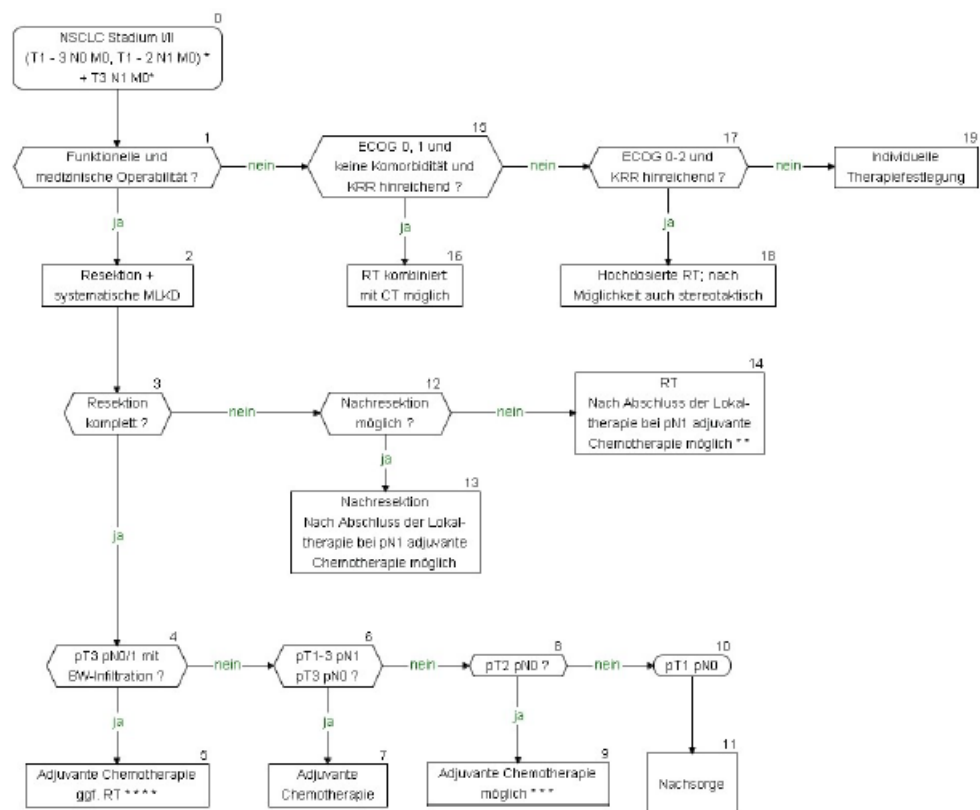
Postoperative Radiotherapie und Radio-/Chemotherapie

Weder eine postoperative Radiotherapie noch eine postoperative Chemoradiotherapie führen nach der vorliegenden Evidenz im Stadium I oder II zu einer Verlängerung der Überlebens- bzw. der rezidivfreien Überlebenszeit.

8.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht empfohlen.	

8.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine simultane adjuvante Chemoradiotherapie nicht empfohlen.	

8.3.6. Algorithmus Stadium I/II + T3N1M0



MLKD: Mediastinale Lymphknotendissektion; RT: Radiotherapie; CT: Chemotherapie, KRR: Kardiorespiratorische Reserve; BW-Infiltration: Brustwandinfiltration.

Operabilität und Resektabilität wird präoperativ seitens Thoraxchirurgie gemeinsam mit Pneumologie beurteilt. Bis auf pT1 pN0 werden alle Patienten postoperativ bzw. bei Inoperabilität in einer interdisziplinären Konferenz (zumindest mit Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) vorgestellt und das weitere Vorgehen (Indikation Radiotherapie; Indikation Chemotherapie) festgelegt und dokumentiert.

- * sensitiv mediastinal gestagt gemäß Diagnostikkapitel.
- ** pN1 impliziert ein hohes systemisches Rezidivrisiko; nach R0-Resektion profitieren Patienten mit pN1 (pT1-3) am besten von einer adjuvanten Chemotherapie, daher kann diese im Einzelfall auch nach Abschluss der Lokaltherapie bei vorangegangener R1/2-Resektion empfohlen werden.
- *** pT2pN0 zeigt in explorativen Subgruppenanalysen der adjuvanten Therapiestudien keinen konsistenten Überlebensvorteil mit adjuvanter Therapie. Eine Empfehlung kann im Einzelfall ausgesprochen werden.

Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3):

Die ursprünglich von Mountain beschriebene und von der UICC übernommene Stadienunterteilung in IIIA und IIIB unterscheidet technisch **resektable** - jedoch prognostisch ungünstige - Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). (...)

Ergänzt 2017: Für die neue TNM-Klassifikation in der 8. Auflage wurden die Subklassen daher neu gruppiert und drei Untergruppen des Stadiums III definiert. **Stadium IIIA umfasst die lokal fortgeschrittenen, im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes jedoch in der Regel resektablen Tumorkonstellationen T1-2 N2, T3 N1 und T4 N0-1**; Stadium IIIB die in der Regel inoperablen Untergruppen T1-2 N3 und T3-4 N2 und Stadium IIIC die lokal fortgeschrittenen Tumorbefunde (T3,4 N3) ohne Rolle für die Chirurgie. (...)

8.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA(N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung.	
8.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium III (T1-3) mit inzidentellem N2-Status (IIIA ₁ bzw. IIIA ₂) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion empfohlen.	
8.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen.	
8.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.	

8.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen.	
8.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA ₁ bzw. IIIA ₂ sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden.	
8.40.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50 – 60 Gy nach CT gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden.	
8.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Patienten im Stadium IIIA ₃ sollten präferentiell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden.	
8.42.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA₃ und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden. Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.	

8.43.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen.	
8.44.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA ₃ bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemoradiotherapieprotokollen sollten nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden.	
8.45.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₃ – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden.	

Erläuterungen:

- Adjuvante Radiotherapie: Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) empfohlen. Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation für eine postoperative Mediastinalbestrahlung geprüft werden. Die Bestrahlung sollte etwa 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden.
- In dem Stadium IIIA (T4N0/1) ist die primäre Operation bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, minimaler Trachealbefall, minimaler Befall des rechten Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen.

(...)

- Therapiewahl
 - o Chemotherapie: Die weitaus meisten Daten sind bisher für Cisplatin-basierte Chemotherapieschemata publiziert worden. Routinemäßiger Einsatz Carboplatin-basierter Protokolle ist hinsichtlich Effektivität insbesondere in der simultanen Therapiephase mit der Strahlentherapie in diesem Zusammenhang noch nicht ausreichend abgesichert. Präliminäre Daten sind für neuere Chemotherapiekombinationen (Cisplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Vinorelbin) mitgeteilt worden. Abschließend dürfte die größte Datenbasis für eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid vorhanden sein.
 - o Radiotherapie: Die präoperativ eingesetzte Strahlentherapie verwendet typische Dosen zwischen 40 und 50 Gy. Konventionelle Fraktionierungen (1,8 bzw. 2,0 Gy pro die, qd)

sind beschrieben worden, ebenfalls aber auch hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapieverfahren (45 Gy, 2 x 1,5 Gy, bid). Ein Standard-Behandlungsprotokoll kann derzeit nicht abgeleitet werden.

- o Chemoradiotherapie: Die weitaus meisten klinischen Daten liegen bisher für die Kombination aus zwei Zyklen Cisplatin und Etoposid mit Strahlentherapie bis 45 Gy vor.
- Zusammenfassung und Empfehlungen: Eine präoperative Chemoradiotherapie ist im Stadium IIIA₃ durchführbar und führt im Vergleich zur alleinigen präoperativen Chemotherapie wohl zu höheren klinischen und histopathologischen Ansprechraten ohne dass bisher ein signifikanter Überlebensvorteil gesichert werden konnte. Eine Überlegenheit gegenüber einer definitiven simultanen Chemoradiotherapie ist hinsichtlich des Gesamtüberleben nicht ableitbar; allerdings zeigte bei primär resektablen Patienten ein Ansatz aus Radio-/Chemotherapie gefolgt von Operation im Vergleich zur definitiven Radio-/Chemotherapie ohne Operation eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Evidenzgrad 1b). Damit verbunden sind jedoch auch nennenswerte Morbiditäts- und Letalitätsraten – insbesondere in Verbindung mit einer Pneumonektomie. Daher bedürfen solche Behandlungsansätze vor Therapiebeginn der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Beteiligung von Pneumologie, Thoraxonkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie). Letztlich sollte die Durchführung an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen gebunden sein.

Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie im Stadium III

8.50.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₃ – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden.	

8.51.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₄ / IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.	

8.52.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA ₄ / IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen.	

8.53.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequentiellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten.	
8.54.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant verbessern.	
8.55.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Für die sequentielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincaalkaloid).	
8.56.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Sowohl bei der sequentiellen als auch simultanten Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert.	
8.57.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten des Kontrollarms in einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie (INT 0139) durchgeführt werden.	
8.58.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo- / Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher nicht belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt zu deutlicher und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen.	

Erläuterungen:

- Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.

- Die Chemotherapie simultan zur Strahlentherapie verbessert im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant und klinisch relevant. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten.
- Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant verbessern. Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/ Chemotherapie der sequentiellen Therapie überlegen.
- Präferentiell sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle für die simultane wie auch sequentielle Chemostrahlentherapie gewählt werden (z.B. Cisplatin/Etoposid oder Cisplatin/Vincaalkaloid). Während der definitiven Chemostrahlentherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie im Abstand von 3-4 Wochen appliziert werden. Die fortlaufende (wöchentlich bzw. täglich) niedrig dosierte Chemotherapie simultan zur Bestrahlung wird außerhalb von Studien nicht bzw. nur dann empfohlen, wenn weder ein simultaner noch ein sequentieller Therapie-ansatz mit einem Zyklusintervall von 3-4 Wochen aufgrund von Komorbidität möglich ist.
- Die Strahlentherapie sollte eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal täglicher Fraktionierung haben. Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt bei 6-7 Wochen. Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden.
- Für eine zusätzliche konsolidierende Chemotherapie nach definitiver Chemostrahlentherapie existieren bislang keine randomisierten Daten, die einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens nachweisen. Eine Monotherapie mit Taxan als Konsolidierungsbehandlung nach definitiver Chemostrahlentherapie verbesserte nicht die Überlebensergebnisse und erhöhte signifikant Mortalität/ Morbidität.

NICE, 2019 [15]

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Treatment recommendations for Lung Cancer.

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.

LoE/GoR

- Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations." Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

Recommendations

Radical radiotherapy for people not having surgery

- (...) 1.4.27 For people with stage I-IIA (T1a-T2b, N0, M0) NSCLC who decline surgery or in whom any surgery is contraindicated, offer SABR. If SABR is contraindicated, offer either conventional or hyperfractionated radiotherapy. [2019]
- 1.4.28 For eligible people with stage IIIA NSCLC who cannot tolerate or who decline chemoradiotherapy (with or without surgery), consider radical radiotherapy (either conventional or hyperfractionated). [2019]
- 1.4.29 For eligible people with stage IIIB NSCLC who cannot tolerate or who decline chemoradiotherapy, consider radical radiotherapy (either conventional or hyperfractionated). [2019]

Combination treatment for non-small-cell lung cancer

- 1.4.32 Consider chemoradiotherapy for people with stage II or III NSCLC that are not suitable for or decline surgery. Balance potential benefit in survival with the risk of additional toxicities. [2011]

- 1.4.33 Ensure that all people for whom multimodality treatment is potentially suitable (surgery, radiotherapy and chemotherapy in any combination) are assessed by a thoracic oncologist and by a thoracic surgeon. [2011]
- 1.4.34 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]
- 1.4.35 Consider postoperative chemotherapy for people with good performance status (WHO 0 or 1) and T2b–4, N0, M0 NSCLC with tumours greater than 4 cm in diameter. [2011]
- 1.4.36 Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.4.37 For people with stage I–II NSCLC that are suitable for surgery, do not offer neoadjuvant treatment outside a clinical trial. [2011, amended 2019]
- 1.4.38 Ensure eligible people have the benefit of detailed discussion of the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.4.39 Treat Pancoast tumours in the same way as other types of NSCLC. Offer multimodality therapy according to resectability, stage of the tumour and performance status of the person. [2011]
- 1.4.40 For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery. [2019]
- 1.4.41 Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that:
 - o chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival
 - o chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival. [2019]
- 1.4.42 For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy. [2019]

Kris MG et al., 2017 [7]

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update

Siehe auch: Bradbury, P. et al. (2017) [2]

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the role of adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy in patients with completely resected stage I to IIIA non–small-cell lung cancers (NSCLCs)?

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:

- To update the evidence base, a search for any additional adjuvant radiation therapy trials that were published between March 2013 and June 2016 was conducted.

LoE/GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Recommendations

- Adjuvant systemic therapy for NSCLCs:

- o Recommendation 1.1. Stage IA: Adjuvant chemotherapy is not recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Harms outweigh benefits; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).
- o Recommendation 1.2. Stage IB: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is not recommended for routine use. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a medical oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant chemotherapy for each patient. Factors other than tumor stage to consider when making a recommendation for adjuvant chemotherapy are outlined after the adjuvant systemic therapy section of this guideline (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms, especially in patients with larger tumors; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate).
- o Recommendation 1.3. Stages IIA/B and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).
- Adjuvant radiation therapy for NSCLCs:
 - o Recommendation 2.1. Stages IA/B and IIA/B: Adjuvant radiation therapy is not recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Harms outweigh benefits; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong).
 - o Recommendation 2.2. Stage IIIA (N2): Adjuvant radiation therapy is not recommended for routine use. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a radiation oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant radiotherapy for each patient with N2 disease (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate).

Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [1]

Australian Government Cancer Council Australia

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the role of chemotherapy before surgery in the treatment of operable stage II NSCLC?

What is the clinical benefit of the addition of surgery to definitive chemoradiotherapy in stage IIIA (N2) NSCLC?

What is the clinical benefit of neoadjuvant chemotherapy for patients with stage III operable NSCLC?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

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
PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"

Level of evidence was assigned according to the following criteria from the NHMRC Evidence Hierarchy^[1]:

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: ■ Non-randomised, experimental trial ■ Cohort study ■ Case-control study ■ Interrupted time series with a control group	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: ■ Non-randomised, experimental trial ■ Cohort study ■ Case-control study

Recommendations

What is the role of radiotherapy after surgery in the treatment of operable stage I NSCLC?

Recommendation	Grade
In patients who have had complete resection of stage I NSCLC, postoperative radiotherapy is not recommended. Last reviewed December 2015	A

Practice point(s)
In the absence of any evidence regarding the treatment of incompletely resected stage I disease (positive margins) unsuitable for further surgery, expert consensus opinion recommends that radiotherapy be given to the site of residual disease using the same dose and technique as if no resection had been performed. Last reviewed December 2015

What is the role of postoperative radiotherapy (PORT) in resected stage III NSCLC?

Recommendation	Grade
Post-operative radiation therapy in patients with pN2 disease is not recommended for routine use because of the lack of prospective randomised clinical trial data demonstrating an improvement in survival. The use of PORT could be considered in selected patients with pN2 disease. Last reviewed December 2015	C

Practice point(s)
Post-operative radiation therapy may be considered in the setting of a positive margin. Last reviewed December 2015

What is the role of prophylactic cranial irradiation in patients with stage III NSCLC?

Recommendation	Grade
In patients with stage III NSCLC, the use of prophylactic cranial irradiation is not recommended. Last reviewed December 2015	B

What is the clinical benefit of adjuvant chemotherapy for patients with stage III operable NSCLC?

Recommendation	Grade
Patients who have a good performance status (WHO 1, 2) and completely resected stage III non-small cell lung cancer should be offered adjuvant cisplatin-based chemotherapy. Last reviewed December 2015	A
Patients with superior sulcus NSCLC may be considered for induction chemoradiotherapy. Last reviewed December 2015	C

Practice point(s)
Caution is advised in recommending adjuvant cisplatin-based chemotherapy to good performance status patients who are 70 years of age or older and/or who have clinically significant cardio-respiratory or renal co-morbidities. Last reviewed December 2015

Patients with resectable stage III non-small cell lung cancer, who are being considered for preoperative chemotherapy and surgery or surgery and postoperative chemotherapy, should have their treatment plan reviewed in a lung cancer-specific multidisciplinary meeting. The recommended treatment plan may need to be individualized to take account of such patient-specific factors as treatment preference, availability and timing of surgery, and geographically remote location.

Last reviewed December 2015

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2020) am 07.01.2020

#	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* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from January 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	(((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review[ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation 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 literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR

	(systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
6	((#5) AND ("2015/01/01"[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 07.01.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	((((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((#5) AND ("2015/01/01"[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. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
2. **Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, Kulkarni S, Ung Y, Ellis PM.** Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer: A systematic review. Clin Lung Cancer 2017;18(3):259-273 e258.
3. **Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar M, Arriagada R, et al.** Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(10):Cd002142. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002142.pub4>.
4. **Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W.** Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol 2018;16(1):8.
5. **Chen YY, Wang LW, Wang SY, Wu BB, Wang ZM, Chen FF, et al.** Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer. Onco Targets Ther 2015;8:2033-2043.
6. **Cheng H, Li XJ, Wang XJ, Chen ZW, Wang RQ, Zhong HC, et al.** A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2019;137:7-13.
7. **Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al.** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35(25):2960-2974.
8. **Lei T, Xu XL, Chen W, Xu YP, Mao WM.** Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy is superior to chemotherapy following surgical treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer. Onco Targets Ther 2016;9:921-928.
9. **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: 02.03.2020]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
10. **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): 2018. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.

11. **Li R, Yang G, Tian Y, Tian D.** Comparing the benefits of postoperative adjuvant chemotherapy vs. observation for stage IB non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 2019;11(7):3047-3054.
12. **Liu T, He Z, Dang J, Li G.** Comparative efficacy and safety for different chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019;14(1):55.
13. **Liu T, Mu Y, Dang J, Li G.** The role of postoperative radiotherapy for completely resected pIIIA-N2 non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological features: a systemic review and meta-analysis. *J Cancer* 2019;10(17):3941-3949.
14. **Lu D, Wang Z, Liu X, Feng S, Dong X, Shi X, et al.** Differential effects of adjuvant EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with different stages of non-small-cell lung cancer after radical resection: an updated meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:2677-2690.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 03.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 02.03.2020]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
16. **Qie S, Li Y, Shi HY, Yuan L, Zhang X.** S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(50):e13441.
17. **Raphael J, Vincent M, Boldt G, Shah PS, Rodrigues G, Blanchette P.** Adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2019;42(5):440-445.
18. **Tang W, Li X, Xie X, Sun X, Liu J, Zhang J, et al.** EGFR inhibitors as adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Lung Cancer* 2019;136:6-14.
19. **Zhang H, Zhang DX, Ju T, Zhou J.** The effect of postoperative radiotherapy on the survival of patients with resectable stage III-N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neoplasma* 2019;66(5):717-726.
20. **Zhang T, Guo Q, Zhang Y, Liu Z, Zhou S, Xu S.** Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Ther* 2018;14(1):139-144.
21. **Zhao Y, Wang W, Liang H, Yang CJ, D'Amico T, Ng CSH, et al.** The optimal treatment for stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* 2019;107(6):1866-1875.