



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Atezolizumab

Vom 2. April 2020

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| A. Tragende Gründe und Beschluss..... | 3 |
| 1. Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung..... | 3 |
| 3. Bürokratiekosten | 24 |
| 4. Verfahrensablauf | 24 |
| 5. Beschluss..... | 26 |
| 6. Anhang..... | 40 |
| 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 40 |
| B. Bewertungsverfahren | 51 |
| 1. Bewertungsgrundlagen..... | 51 |
| 2. Bewertungsentscheidung | 51 |
| 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 51 |
| 2.2 Nutzenbewertung | 51 |
| 2.2.1 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen | 51 |
| 2.2.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 51 |
| 2.2.3 Therapiekosten..... | 51 |
| C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 52 |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 53 |
| 2. Ablauf der mündlichen Anhörung..... | 57 |
| 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen..... | 58 |
| 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 58 |
| 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 59 |
| 5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG..... | 59 |
| 5.2 Stellungnahme der DGHO, DGP, AIO | 81 |
| 5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | 101 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 5.4 | Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | 108 |
| 5.5 | Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH | 115 |
| 5.6 | Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | 120 |
| 5.7 | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH..... | 124 |
| 5.8 | Stellungnahme des vfa | 129 |
| D. | Anlagen | 136 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... | 136 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 150 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) wurde am 15. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. September 2019 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. September 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2020 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 vorgetragene 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:

1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq®) gemäß Fachinformation

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).

1.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

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

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

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

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

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR und ALK-positive Tumormutationen die Wirkstoffe Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin und Vinorelbin zur Verfügung. Zusätzlich ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Für das Anwendungsgebiet von Atezolizumab liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

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

- Pembrolizumab (NSCLC, Kombinationstherapie): Beschluss vom 19. September 2019

- Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Pembrolizumab (PD-L1 Expression: TPS \geq 50 %): Beschluss vom 3. August 2017
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017

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

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab differenziert der G-BA Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend der PD-L1-Expression mit einem Trennwert von 50 % (TPS) in zwei Teilpopulationen.

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

Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von \geq 50% eine Monotherapie mit Pembrolizumab. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie auf Basis von Daten aus der Studie Keynote-024 ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Pembrolizumab führte zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und verzögerte das Auftreten von schweren UE. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich ebenfalls vorteilhafte Effekte und bedeutsame Krankheitssymptome traten später auf. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % (TPS) auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet. Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren lässt und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich ist, wurde einen Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Auf dieser Datenbasis legt der G-BA Pembrolizumab als Monotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % (TPS) fest.

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

Für Patienten mit einer PD-L1 Expression $<$ 50% stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten.

Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der

Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte.

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

Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Bevacizumab ist nicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Leitlinien beschreiben Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie) lediglich als eine mögliche Therapieoption für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber. Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellt Bevacizumab keine Standardtherapie im geplanten Anwendungsgebiet dar.

Da Atezolizumab laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin angewendet wird, ist davon auszugehen, dass die Patienten grundsätzlich für eine Kombinationschemotherapie geeignet sind, sodass Monochemotherapien wie Gemcitabin oder Vinorelbin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen.

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese für die Teilpopulation b) um Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ergänzt.

Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des Beschlusses zu Pembrolizumab vom 19. September 2019 und des in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie in der Versorgung.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

1.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem TPS von $\geq 50\%$, nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Daten der laufenden, offenen, randomisierten Phase III-Studie IMpower130 vor. In der Studie IMpower130 wurde Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin mit nab-Paclitaxel + Carboplatin verglichen. Die Studie wird in 131 Zentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht-plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV, die bislang keine Therapie für das Stadium IV erhalten hatten und einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufwiesen, eingeschlossen. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumorgewebe sowie vom EGFR- und ALK-Status, jedoch mussten diese bei Studieneinschluss bekannt sein.

Insgesamt wurden 723 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin: N = 483; nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin: N = 240). Stratifiziert wurde in der Studie IMpower130 nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen zu Baseline und PD-L1-Expressionsstatus gemäß Immunhistochemie (IHC).

Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe wurde über den Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen (TC) und PD-L1-positiver Immunzellen (IC) bestimmt. Eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers als Annäherung an einen Tumor Proportion Score (TPS) $< 50\%$ angesehen. Komplementär dazu wird eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 durch den pharmazeutischen Unternehmer als Annäherung an eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gemäß TPS gewertet. Es wird kritisch gesehen, dass eine nachvollziehbare und stichhaltige Begründung, inwieweit insbesondere eine PD-L1-Expression von IC3 tatsächlich einer Annäherung an einen TPS $\geq 50\%$ entspricht, durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde. Da jedoch im vorliegenden Fall der

Anteil der Patienten mit ausschließlich IC3 (ohne TC3) gering ist (5,3 % der Studienpopulation), wird für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Aufteilung der Patienten (PD-L1-Expression < 50% = TC0/1/2 und IC0/1/2; PD-L1-Expression ≥ 50 % = TC3 und IC3) herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Dossier die Ergebnisse zu zwei Teilpopulationen ein. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation ist die NEM-Population (Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen sowie einer näherungsweise PD-L1-Expression gemäß TPS von < 50 % (TC0/1/2 und IC0/1/2); N= 554: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin: N= 368, nab-Paclitaxel + Carboplatin: N= 186). Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Wildtyp (WT)-Population dar. Die WT-Population (N= 685; Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin: N= 456; nab-Paclitaxel + Carboplatin: N= 229) umfasst Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen einschließlich der Patienten mit einer näherungsweise PD-L1 Expression ≥ 50% TPS.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte jeweils gemäß Fachinformation. Sowohl die Patienten im Interventionsarm als auch die Patienten im Vergleichsarm erhielten 4 bis 6 Zyklen der Studienmedikation und im Anschluss im Interventionsarm eine Monotherapie mit Atezolizumab beziehungsweise im Vergleichsarm nach Ermessen des Prüfarztes Best Supportive Care (BSC) oder Pemetrexed.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität, Behandlungsabbruch durch den Patienten oder bis zum Tod behandelt. Nach Krankheitsprogression konnten die Patienten bei entsprechender Eignung eine Monotherapie mit Atezolizumab als Folgetherapie erhalten. Diese Patienten wurden für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels zensiert.

In der Studie IMpower130 wurden das Gesamtüberleben und das PFS als co-primäre Endpunkte definiert. Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zu dem Zeitpunkt, bei dem 457 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben in der WT-Population stattfanden. Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 15. März 2018 handelt es sich um die präspezifizierte Analyse nach Eintritt von 352 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Der zweite nicht-präspezifizierte Datenschnitt vom 4. September 2018 wurde durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) gefordert und beinhaltet ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben.

Für die Bewertung des Gesamtüberlebens werden die Daten des 2. Datenschnittes der NEM-Population herangezogen, welcher im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert wurde. Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität werden die Daten der NEM-Population vom 1. Datenschnitt herangezogen. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen stellt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Ergebnisse der WT-Population dar. Da der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % in der WT-Population jedoch weniger als 20 % beträgt, werden die Daten der WT-Population vom 1. Datenschnitt in der vorliegenden Fallkonstellation für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.

In der Studie IMpower130 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 4. September 2018 für die bewertungsrelevante NEM-Population im Vergleichsarm 13,1 Monate und im Interventionsarm 18,2 Monate (Hazard Ratio (HR): 0,83; 95%-KI [0,66;1,03], p-Wert = 0,096). Der Unterschied ist insgesamt statistisch nicht signifikant.

Ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für den Endpunkt Mortalität ist somit nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR = 0,79; 95%-KI [0,64; 0,96], p-Wert = 0,0204). Das mediane PFS bei Patienten im Vergleichsarm lag bei 6,5 Monaten und bei Patienten im Interventionsarm bei 7,1 Monaten.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IMpower130 kein statistisch signifikantes Ergebnis bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung relevanten 2. Datenschnittes vom 4. September 2018 der IMpower130-Studie nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.

Symptomatik

Zur Erfassung der Symptomatik wurden in der Studie IMpower130 die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. In beiden Fällen wird die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert.

Es zeigen sich in keinem der beiden Fragebögen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für den Endpunkt Symptomatik ist somit nicht belegt.

Gesundheitszustand

In der Studie IMpower130 wurde der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor, bei denen eine Veränderung auf der VAS um mindestens 7 oder 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als Response definiert wurde. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der minimal important difference (MID) zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen

wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus war die Auswertung des EQ-5D mittels Responderanalysen nicht prädefiniert. Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

Die Responderanalysen auf Basis einer MID von 10 Punkten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für den Endpunkt Gesundheitszustand ist somit nicht belegt.

Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower130 die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Es wird dabei jeweils die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet, die als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert ist, wobei sich für diesen Endpunkt in der NEM-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation für das Merkmal Lebermetastasen zu Studienbeginn. Hierbei liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus (Interaktion: p-Wert = 0,017) und kognitive Funktion (Interaktion: p-Wert = 0,029) bei der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen zu Studienbeginn vor. Bei Patienten ohne Lebermetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zudem ergab die Subgruppenanalysen für den Endpunkt soziale Funktion (Interaktion: p-Wert = 0,003) eine Effektmodifikation für das Merkmal Raucherstatus. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nieraucher. Für ehemalige oder aktive Raucher zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Effektmodifikationen für die Merkmale Lebermetastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus zeigen sich für keine anderen Endpunkte in der IMpower130-Studie. Daher wird die Aussagekraft der Subgruppenanalysen insgesamt als zu gering bewertet, um eine nach dem Merkmal Lebermetastasen zu Studienbeginn bzw. Raucherstatus getrennte Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität vorzunehmen.

Somit liegt unter Berücksichtigung der NEM-Population kein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie IMpower130 war eine Erhebung der UE bis 30 Tage nach Behandlungsende oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie geplant. Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE werden daher nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Die Erhebung der SUE, immunvermittelten UE, immunvermittelten SUE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) war in der Studie IMpower130 bis 90 Tage nach Behandlungsende oder wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde geplant. Es liegen keine Angaben zum Zeitraum zwischen Therapieabbruch und Beginn einer Folgetherapie vor. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist davon auszugehen, dass der Beginn einer Folgetherapie zwar nicht unmittelbar, aber innerhalb eines schmalen

Zeitfensters nach Therapieabbruch erfolgt. Somit fehlen bei einer Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels für diese Endpunkte Informationen zu einem nicht unwesentlichen Beobachtungszeitraum, wodurch möglicherweise ein relevanter Anteil an Ereignissen nicht berücksichtigt wird.

Für SUE, immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE sowie immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) liegen somit keine verwertbaren Daten vor.

Aus Sicht des G-BA ist die gewählte Operationalisierung für die Bewertung problematisch und das vorliegende Resultat dieser Operationalisierung hätte vermieden werden können, indem eine einheitliche Dauer der Nachbeobachtung festgelegt worden wäre.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Die Ereignisse für den Endpunkt schwere UE wurden in der Studie IMpower130 30 Tage nachbeobachtet. Auch bei diesem Endpunkt kann sich durch die Zensierung zum Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie eine kürzere Nachbeobachtungszeit ergeben. Da die Nachbeobachtungszeit aber maximal 30 Tage beträgt, wird davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf das Ergebnis für diesen Endpunkt hat.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR: 1,24; 95%-KI [1,03;1,49]; $p = 0,026$).

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE (schwere UE mit CTCAE-Grad 3-4)

Für spezifische UE konnte ausschließlich eine Auswahl von spezifischen UEs für schwere UEs mit CTCAE-Grad 3-4 erfolgen. Die Nachbeobachtung erfolgte für 30 Tage. In Analogie zu dem Endpunkt schwere UE wird eine kürzere Nachbeobachtungszeit aufgrund der Zensierung von Therapiewechslern auch bei den spezifischen UE (schwerer UE mit CTCAE-Grad 3-4) als nicht relevant eingestuft.

Hierbei liegt für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) sowie Untersuchungen (SOC), Synkope (PT) und Dyspnoe (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird die offene, randomisierte Phase III-Studie IMpower130 zum Vergleich von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin herangezogen. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt.

Hinsichtlich des Gesundheitsstatus, gemessen anhand der EQ-5D VAS, und der Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Gleichermaßen zeigen sich für die Endpunktkategorie Lebensqualität basierend auf der NEM-Population anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für spezifisch unerwünschte Ereignisse immunvermittelter Nebenwirkungen keine verwertbaren Aussagen vor. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) sowie einer Auswahl von spezifisch schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) zeigt sich ein Nachteil für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau zeigen sich für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Nachteile für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) werden als für die Patienten bedeutsam angesehen. Unter Berücksichtigung der Rate der Therapieabbrüche, die sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterscheidet, werden die Nachteile bei den Nebenwirkungen insgesamt jedoch nicht als derart gravierend erachtet, um in der Gesamtbewertung die Feststellung eines geringeren Nutzens zu rechtfertigen.

Zusammenfassend ist für Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin nicht belegt.

1.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin. Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.

In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

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

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie

Für diese Patientengruppe werden die Daten der offenen, randomisierten Phase-III Studie IMpower130 herangezogen, die vergleichende Aussagen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben (Mortalität), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ermöglichen.

Für die Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und Lebensqualität zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede in der bewertungsrelevanten NEM-Teilpopulation zwischen den Studienarmen.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile für die Atezolizumab-Kombinationstherapie bei schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) sowie weiteren spezifischen UE.

In der Gesamtschau zeigen sich für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Nachteile für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) werden als für die Patienten bedeutsam angesehen. Unter Berücksichtigung der Rate der Therapieabbrüche, die sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterscheidet, werden die Nachteile bei den Nebenwirkungen insgesamt jedoch nicht als derart gravierend erachtet, um in der Gesamtbewertung die Feststellung eines geringeren Nutzens zu rechtfertigen.

Zusammenfassend ergibt sich kein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen (Pembrolizumab: 19. September 2019; Osimertinib: 17. Januar 2019; Alectinib 21. Juni 2018; Ceritinib: 01. Februar 2018), wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2019 mit 56979 Patienten aus dem Beschluss von Pembrolizumab (vom 19. September 2019) für die Berechnungen herangezogen. Über 9 Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82%.²
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV.³
3. Der Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen liegt bei ungefähr 4,9 bis 10,3%.^{2,4}
4. Der Anteil der ALK-Translokationen liegt bei ungefähr 2 bis 3,9 %.^{5,6}
5. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1% der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV auf.⁶
6. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5% der Fälle durchgeführt.³
7. Von Teilschritt 2 wird die Summe der Treibermutationen aus den Teilschritten 3 bis 4 abgezogen.
- 8a. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) beträgt 28,9 %.³
- 8b. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 %) beträgt 71,1 %.³
9. Anteil der GKV-Patienten: 85,9%.⁷

Daraus ergeben sich für

- a) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von \geq 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie
ca. 2320 bis 2640 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie
ca. 5700 bis 6480 Patienten

1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und

² Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019

³ Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017

⁴ Angaben basieren auf den von der Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) unabhängigen Anteilswerten

⁵ Beschluss zu Crizotinib vom 16.06.2016

⁶ Beschluss zu Nivolumab vom 20.10.2016

⁷ Beschluss zu Pembrolizumab vom 19.09.2019

Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

1.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Atezolizumab in der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel und Carboplatin während der Induktionsphase 1.200 mg alle drei Wochen über vier oder sechs Zyklen. Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Atezolizumab 1.200 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

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

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 07/2017)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel und Pemetrexed 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

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

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|---|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 – 6 Zyklen | 1 | 4 - 6 |
| + Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 – 6 Zyklen | 1 | 4 – 6 |
| + Nab-Paclitaxel | 3 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 – 6 Zyklen | 3 | 12 – 18 |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 11,4 – 13,4 Zyklen | 1 | 11,4 – 13,4 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| a) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von \geq 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u> | | | | |
| Pembrolizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| b) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $<$ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u> | | | | |
| <i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i> | | | | |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| + Docetaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| + Gemcitabin | 2 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 2 | 34,8 |
| + Paclitaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| + Pemetrexed | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |

(Fortsetzung)

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|--|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| + Vinoreblin | 2 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 2 | 34,8 |
| <i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i> | | | | |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 1 | 17,4 |
| + Nab-Paclitaxel | 3 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 Zyklen | 3 | 52,2 |

Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.⁸

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 1200 mg | 1200 mg | 1 x 1200 mg | 4 – 6 | 4 x 1200 mg – 6 x 1200 mg |
| + Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 4 – 6 | 4 x 600 mg + 4 x 450 mg – 6 x 600 mg + 6 x 450 mg |
| + Nab-Paclitaxel | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 12 – 18 | 24 x 100 mg – 36 x 100 mg |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 1200 mg | 1200 mg | 1 x 1200 mg | 11,4 – 13,4 | 11,4 x 1200 mg – 13,4 x 1200 mg |

(Fortsetzung)

⁸<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179005.html>

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| a) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u> | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg |
| b) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u> | | | | | |
| <i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i> | | | | | |
| Cisplatin | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 100 mg + 1 x 50 mg | 17,4 | 17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg |
| | 80 mg/m ² = 152 mg | 152 mg | 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg | 17,4 | 17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg |
| | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 17,4 | 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg |
| + Docetaxel | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 160 mg | 17,4 | 17,4 x 160 mg |
| + Gemcitabin | 1250 mg/m ² = 2375 mg | 2375 mg | 1 x 2000 mg + 2 x 200 mg | 34,8 | 34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg |
| + Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 1 x 150 mg + 2 x 100 mg | 17,4 | 17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg |
| + Pemetrexed | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 2 x 500 mg | 17,4 | 34,8 x 500 mg |
| + Vinoreblin | 25 mg/m ² = 47,5 mg | 47,5 mg | 1 x 50 mg | 34,8 | 34,8 x 50 mg |
| | 30 mg/m ² = 57 mg | 57 mg | 1 x 50 mg + 1 x 10 mg | 34,8 | 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg |

(Fortsetzung)

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------|--|
| <i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i> | | | | | |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg +1 x 450 mg | 17,4 | 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg |
| + Nab-Paclitaxel | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 52,2 | 104,4 x 100 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| <i>Zu bewertendes Arzneimittel</i> | | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 1 IFK | 4.692,05 € | 1,77 € | 264,69 € | 4.425,59 € |
| Carboplatin 450 mg | 1 IFK | 227,97 € | 1,77 € | 10,29 € | 215,91 € |
| Carboplatin 600 mg | 1 IFK | 300,57 € | 1,77 € | 13,74 € | 285,06 € |
| Nab-Paclitaxel | 1 PIS | 429,09 € | 1,77 € | 52,91 € | 374,41 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 1 IFK | 4.692,05 € | 1,77 € | 264,69 € | 4.425,59 € |

(Fortsetzung)

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| a) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u> | | | | | |
| Pembrolizumab | 1 IFK | 3.083,93 € | 1,77 € | 172,85 € | 2.909,31 € |
| b) <u>Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie</u> | | | | | |
| <i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i> | | | | | |
| Cisplatin 10 mg | 1 IFK | 17,26 € | 1,77 € | 0,30 € | 15,19 € |
| Cisplatin 50 mg | 1 IFK | 47,43 € | 1,77 € | 1,73 € | 43,93 € |
| Cisplatin 100 mg | 1 IFK | 76,31 € | 1,77 € | 3,10 € | 71,44 € |
| Carboplatin 450 mg | 1 IFK | 227,97 € | 1,77 € | 10,29 € | 215,91 € |
| Carboplatin 600 mg | 1 IFK | 300,57 € | 1,77 € | 13,74 € | 285,06 € |
| Docetaxel | 1 IFK | 1.397,36 € | 1,77 € | 175,44 € | 1.220,15 € |
| Gemcitabin 200 mg | 1 IFK | 28,57 € | 1,77 € | 0,83 € | 25,97 € |
| Gemcitabin 2000 mg | 1 IFK | 193,96 € | 1,77 € | 8,68 € | 183,51 € |
| Paclitaxel 100 mg | 1 IFK | 360,27 € | 1,77 € | 16,57 € | 341,93 € |
| Paclitaxel 150 mg | 1 IFK | 535,31 € | 1,77 € | 24,88 € | 508,66 € |
| Pemetrexed 500 mg | 1 PIK | 2.533,30 € | 1,77 € | 558,64 € | 1.972,89 € |
| Vinoreblin 10 mg | 10 IFK | 293,74 € | 1,77 € | 13,42 € | 278,55 € |
| Vinorelbin 50 mg | 10 IFK | 1.424,29 € | 1,77 € | 67,07 € | 1.355,45 € |

(Fortsetzung)

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| <i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i> | | | | | |
| Carboplatin 450 mg | 1 IFK | 227,97 € | 1,77 € | 10,29 € | 215,91 € |
| Carboplatin 600 mg | 1 IFK | 300,57 € | 1,77 € | 13,74 € | 285,06 € |
| Nab-Paclitaxel | 1 PIS | 429,09 € | 1,77 € | 52,91 € | 374,41 € |

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|---|-------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | |
| Cisplatin | | | | | | | |
| Antiemetische Behandlung | | | | | | | |
| In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. | | | | | | | |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag | 10 x 500 ml INF | 106,22 € | 5,31 € | 9,81 € | 91,10 € | 17,4 | 158,51 € |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag | 10 x 1.000 ml INF | 35,47 € | 1,77 € | 1,12 € | 32,58 € | 17,4 | 170,07 € |
| | 10 x 500 ml INF | 22,72 € | 1,14 € | 0,69 € | 20,89 € | | 263,11 € |
| Paclitaxel | | | | | | | |
| Dexamethason 20 mg ⁹ | 50 TAB | 118,61 € | 1,77 € | 0,00 € | 116,84 € | 17,4 | 81,32 € |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg | 5 x 4 mg ILO | 18,62 € | 1,77 € | 1,97 € | 14,88 € | 17,4 | 103,56 € |
| Ranitidin 50 mg i.v. | 5 IFK | 15,08 € | 1,77 € | 0,19 € | 13,12 € | 17,4 | 45,66 € |
| Pemetrexed | | | | | | | |
| Dexamethason ⁹ 2 x 4 mg | 100 TAB 4 mg | 79,27 € | 1,77 € | 5,40 € | 72,10 € | 52,2 | 75,27 € |
| Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag ¹⁰ | 100 x 400 µg TAB | 15,96 € | 0,80 € | 2,34 € | 12,82 € | 365 | 46,79 € - 93,59 € |
| Vitamin B12 ¹⁰ 1.000 µg/Tag | 10 x 1.000 µg ILO | 7,40 € | 0,37 € | 0,33 € | 6,70 € | 6 | 4,02 € |
| Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten | | | | | | | |

⁹ Festbetrag

¹⁰ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 10. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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 12. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. September 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. September 2019 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 20. Dezember 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2020 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Februar 2019 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 5. Februar 2020 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Februar 2020 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 19. Februar 2020 4. März 2020 18. März 2020 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. März 2020 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 2. April 2020 | Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

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

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. April 2020 (BAnz AT 14.05.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Beschluss vom: 2. April 2020

In Kraft getreten am: 2. April 2020

BAnz AT 14.05.2020 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. September 2019):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹¹:

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Studie IMpower130: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin

Relevante Teilpopulationen:

NEoM-Population (Patienten mit einer näherungsweise PD-L1-Expression [TPS] $< 50\%$ ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

Für Nebenwirkungsendpunkte: Wildtyp-Population (Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; einschließlich $< 20\%$ Patienten mit PD-L1 Expression $\geq 50\%$)

¹¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-84) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität (Datenschnitt 04. September 2018)

| Endpunkt | Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin | | nab-Paclitaxel + Carboplatin | | Intervention vs. Kontrolle |
|------------------------|---|--|------------------------------|--|--|
| | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| | 368 | 18,2 [14,7; 21,1] 222 (60,3) | 186 | 13,1 [10,4; 17,7] 123 (66,1) | 0,83 [0,66; 1,03] 0,096 |

Morbidität (Datenschnitt 15. März 2018)

| Endpunkt | Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin | | nab-Paclitaxel + Carboplatin | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|---|------------------------------|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Progressionsfreies Überleben (PFS)^b | | | | | |
| | 368 | 7,1 [6,4; 8,2] | 186 | 6,5 [5,5; 7,9] | 0,79 [0,64; 0,96] 0,0204 AD = 0,6 Monate |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^c | | | | | |
| Appetitverlust | 368 | 4,2 [3,0; 7,2] 163 (44,3) | 186 | 7,7 [5,0; 12,1] 69 (37,1) | 1,18 [0,89; 1,57] 0,246 |
| Diarrhö | 368 | 5,7 [3,5; 26,5] 143 (38,9) | 186 | 7,3 [2,8; 11,0] 72 (38,7) | 0,86 [0,65; 1,15] 0,317 |
| Dyspnoe | 368 | 4,0 [2,8; 7,2] 162 (44,0) | 186 | 6,1 [2,9; 11,3] 72 (38,7) | 1,07 [0,81; 1,41] 0,653 |
| Fatigue | 368 | 1,7 [1,4; 2,2] 218 (59,2) | 186 | 1,7 [1,4; 2,2] 110 (59,1) | 0,99 [0,78; 1,25] 0,914 |

(Fortsetzung)

| Endpunkt | Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin | | nab-Paclitaxel + Carboplatin | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|---|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | |
| Schlaflosigkeit | 368 | 12,7 [5,8; n. b.] 130 (35,3) | 186 | 8,5 [3,5; n. b.] 63 (33,9) | 0,90 [0,66; 1,22] 0,481 |
| Schmerzen | 368 | 6,0 [4,4; 8,4] 167 (45,4) | 186 | 6,0 [3,6; 11,4] 72 (38,7) | 0,97 [0,73; 1,28] 0,822 |
| Übelkeit und Erbrechen | 368 | 3,1 [2,5; 6,8] 170 (46,2) | 186 | 3,9 [2,5; 6,9] 80 (43,0) | 0,95 [0,73; 1,25] 0,733 |
| Verstopfung | 368 | 3,7 [2,4; 5,8] 169 (45,9) | 186 | 4,1 [2,4; 10,1] 78 (41,9) | 1,00 [0,76; 1,31] 0,982 |
| EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^c | | | | | |
| Alopezie | 368 | 1,0 [0,9; 1,1] 250 (67,9) | 186 | 0,9 [0,8; 1,0] 125 (67,2) | 0,85 [0,68; 1,07] 0,160 |
| Bluthusten | 368 | n. e. 35 (9,5) | 186 | n. e. 19 (10,2) | 0,79 [0,45; 1,38] 0,399 |
| Dyspnoe | 368 | 2,4 [2,1; 3,2] 189 (51,4) | 186 | 2,1 [1,5; 3,1] 96 (51,6) | 0,84 [0,66; 1,09] 0,187 |
| Husten | 368 | 15,3 [10,0; n. b.] 123 (33,4) | 186 | 23,5 [15,3; n. b.] 48 (25,8) | 1,20 [0,85; 1,69] 0,294 |
| Mundschmerzen | 368 | 12,8 [8,2; 19,1] 127 (34,5) | 186 | n. e. [9,9; n. b.] 49 (26,3) | 1,22 [0,87; 1,70] 0,242 |
| Periphere Neuropathie | 368 | 3,5 [3,0; 4,0] 181 (49,2) | 186 | 2,8 [2,4; 3,4] 91 (48,9) | 0,82 [0,64; 1,06] 0,129 |
| Dysphagie | 368 | 23,0 [15,4; n. b.] 96 (26,1) | 186 | n. e. 34 (18,3) | 1,32 [0,89; 1,95] 0,168 |

(Fortsetzung)

| | | | | | |
|---|-----|------------------------------------|-----|-----------------------------------|-------------------------------|
| Schmerzen (Arm / Schulter) | 368 | 8,4 [6,9; 12,9] 133 (36,1) | 186 | 9,7 [6,9; 24,4] 56 (30,1) | 1,02 [0,74; 1,39] 0,925 |
| Schmerzen (Thorax) | 368 | 19,1 [9,3; n. b.] 118 (32,1) | 186 | 15,2 [6,7; n. b.] 53 (28,5) | 0,99 [0,71; 1,37] 0,943 |
| Schmerzen (andere) | 368 | 7,2 [5,5; 11,1] 139 (37,8) | 186 | 6,9 [3,4; 12,3] 71 (38,2) | 0,84 [0,63; 1,12] 0,227 |
| EQ-5D VAS (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^{d,e} | | | | | |
| ≥ 10 Punkte | 368 | 3,2 [2,6; 4,4] 172 (46,7) | 186 | 2,6 [2,1; 5,4] 80 (43,0) | 0,95 [0,72; 1,24] 0,683 |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 15. März 2018)

| Endpunkt | Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin | | nab-Paclitaxel + Carboplatin | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | |
| EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^e | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 368 | 2,6 [2,2; 3,3] 196 (53,3) | 186 | 3,3 [2,2; 5,9] 83 (44,6) | 1,17 [0,90; 1,52] 0,233 |
| Emotionale Funktion | 368 | 17,3 [8,2; 21,5] 126 (34,2) | 186 | n. e. [11,0; n. b.] 45 (24,2) | 1,24 [0,88; 1,75] 0,215 |
| Kognitive Funktion | 368 | 4,2 [3,3; 6,9] 171 (46,5) | 186 | 3,9 [2,8; 5,9] 85 (45,7) | 0,91 [0,70; 1,18] 0,478 |
| Körperliche Funktion | 368 | 2,8 [2,2; 4,2] 178 (48,4) | 186 | 2,6 [2,1; 5,8] 87 (46,8) | 0,93 [0,72; 1,21] 0,601 |
| Rollenfunktion | 368 | 2,4 [2,2; 3,1] 196 (53,3) | 186 | 2,1 [1,5; 2,6] 97 (52,2) | 0,89 [0,70; 1,14] 0,360 |
| Soziale Funktion | 368 | 2,1 [1,6; 2,4] 209 (56,8) | 186 | 1,7 [1,4; 2,4] 104 (55,9) | 0,90 [0,70; 1,14] 0,373 |

Nebenwirkungen^f (Datenschnitt 15. März 2018, Induktions- und Erhaltungsphase)

| Endpunkt | Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin | | nab-Paclitaxel + Carboplatin | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|--|------------------------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| | 447 | k. A. 445 (99,6) | 223 | k. A. 221 (99,1) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | |
| | keine verwertbaren Auswertungen | | | | |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | | | | | |
| | 447 | k. A. 380 (85,0) | 223 | k. A. 166 (74,4) | 1,24 [1,03; 1,49] 0,026 |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | | | | |
| | 447 | k. A. 120 (26,8) | 223 | k. A. 50 (22,4) | 1,01 [0,72; 1,40] 0,968 |
| Immunvermittelte UEs | | | | | |
| | keine verwertbaren Auswertungen | | | | |
| Immunvermittelte SUEs | | | | | |
| | keine verwertbaren Auswertungen | | | | |
| Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) | | | | | |
| | keine verwertbaren Auswertungen | | | | |
| Weitere spezifische UEs (schwere UEs mit CTCAE-Grad 3-4) | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) | | | | | |
| | 447 | k. A. 256 (57,3) | 223 | k. A. 105 (47,1) | 1,27 [1,01; 1,60] 0,038 |
| Untersuchungen (SOC) | | | | | |
| | 447 | k. A. 102 (22,8) | 223 | k. A. 34 (15,2) | 1,50 [1,01; 2,21] 0,042 |
| Synkope (PT) | | | | | |
| | 447 | k. A. 13 (2,9) | 223 | k. A. 0 (0) | n. b. 0,037 |

(Fortsetzung)

| Dyspnoe (PT) | | | | | |
|--|-----|-------------------|-----|------------------|--------------------------------|
| | 447 | k. A. 20 (4,5) | 223 | k. A. 1 (0,4) | 7,89 [1,05; 59,01] 0,017 |
| <p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Angaben aus Dossier (Modul 4, S. 121, NEM-Population, Auswertung durch unabhängiges Reviewkomitee)</p> <p>^c definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>^d Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-84) Anhang D</p> <p>^e definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>^f Wildtyp-Population; Erhebung protokollgemäß ohne Erfassung von Ereignissen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | |

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|--|---|--|
| Mortalität | ↔ | kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied |
| Morbidität | ↔ | kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↔ | kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied |
| Nebenwirkungen | ↓ | statistisch signifikante Nachteile bei schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p> | | |

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

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

ca. 2320 bis 2640 Patienten

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

ca. 5700 bis 6480 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. Februar 2020):

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

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

Entsprechend den Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| <i>Induktionstherapie</i> | |
| Atezolizumab | 17.702,36 € – 26.553,54 € |
| Carboplatin | 2.003,88 € – 3.005,82 € |
| nab-Paclitaxel | 8.985,84 € – 13.478,76 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | |
| Atezolizumab | 50.451,73 € – 59.302,91 € |
| Gesamt: | 87.994,99 € – 93.489,85 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Pembrolizumab | 101.243,99 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patient/ Jahr | Kosten/ Patient/ Jahr |
|--|---|-----------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 17,4 | 1.235,40 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 4 - 6 | 324 € - 486 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 3 | 12 - 18 | 972 € - 1.458 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | | |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 17,4 | 1.235,40 € |

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| <i>Induktionstherapie</i> | |
| Atezolizumab | 17.702,36 € – 26.553,54 € |
| Carboplatin | 2.003,88 € – 3.005,82 € |
| nab-Paclitaxel | 8.985,84 € – 13.478,76 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | |
| Atezolizumab | 50.451,73 € – 59.302,91 € |
| Gesamt | 87.994,99 € – 93.489,85 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| <i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)</i> | |
| <i>Cisplatin plus Docetaxel</i> | |
| Cisplatin | 2.007,44 € |
| Docetaxel | 21.230,61 € |
| Gesamt | 23.238,05 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 328,58 € - 421,62 € |
| <i>Cisplatin plus Gemcitabin</i> | |
| Cisplatin | 2.007,44 € - 2.486,11 € |
| Gemcitabin | 8.193,66 € |
| Gesamt | 10.201,10 € - 10.679,77 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 328,58 € - 421,62 € |
| <i>Cisplatin plus Paclitaxel</i> | |
| Cisplatin | 2.271,74 € |
| Paclitaxel | 20.749,85 € |
| Gesamt | 23.021,59 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 559,12 € - 652,16 € |
| <i>Cisplatin plus Pemetrexed</i> | |
| Cisplatin | 2.007,44 € |
| Pemetrexed | 68.656,57 € |
| Gesamt | 70.664,01 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 454,67 € - 594,50 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--|------------------------------|
| <i>Cisplatin plus Vinorelbin</i> | |
| Cisplatin | 2.007,44 € - 2.486,11 € |
| Vinorelbin | 4.716,97 € - 5.686,32 € |
| Gesamt | 6.724,41 € - 8.172,43 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 328,58 € - 421,62 € |
| <i>Carboplatin plus Docetaxel</i> | |
| Carboplatin | 8.716,88 € |
| Docetaxel | 21.230,61 € |
| Gesamt | 29.947,49 € |
| <i>Carboplatin plus Gemcitabin</i> | |
| Carboplatin | 8.716,88 € |
| Gemcitabin | 8.193,66 € |
| Gesamt | 16.910,54 € |
| <i>Carboplatin plus Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 8.716,88 € |
| Paclitaxel | 20.749,85 € |
| Gesamt | 29.466,73 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 230,54 € |
| <i>Carboplatin plus Pemetrexed</i> | |
| Carboplatin | 8.716,88 € |
| Pemetrexed | 68.656,57 € |
| Gesamt | 77.373,45 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 126,09 € - 172,88 € |
| <i>Carboplatin plus Vinorelbin</i> | |
| Carboplatin | 8.716,88 € |
| Vinorelbin | 4.716,97 € - 5.686,32 € |
| Gesamt | 13.433,85 € - 14.403,20 € |
| <i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 8.716,88 € |
| nab-Paclitaxel | 39.088,40 € |
| Gesamt | 47.805,28 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patient/ Jahr | Kosten/ Patient/ Jahr |
|---------------------------------|---|-----------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 17,4 | 1.235,40 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 4 - 6 | 324 € - 486 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 3 | 12 - 18 | 972 € - 1.458 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | | |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1.409,40 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1.409,40 € |
| Vinorelbin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 2 | 34,8 | 2.818,80 € |
| Gemcitabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 2 | 34,8 | 2.818,80 € |

(Fortsetzung)

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

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. April 2020 (BAnz AT 14.05.2020 B5), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. September 2019):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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



Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|---|
| Mortalität | ∅ | Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. |
| Morbidität | ∅ | Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ∅ | Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. |

Erläuterungen:

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

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

Studie IMpower130: Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin vs. nab-Paclitaxel + Carboplatin

Relevante Teilpopulationen:

NEoM-Population (Patienten mit einer näherungsweise PD-L1-Expression [TPS] $< 50\%$ ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

Für Nebenwirkungsendpunkte: Wildtyp-Population (Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; einschließlich $< 20\%$ Patienten mit PD-L1 Expression $\geq 50\%$)

Mortalität (Datenschnitt 4. September 2018)

| Endpunkt | Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin | | nab-Paclitaxel + Carboplatin | | Intervention vs. Kontrolle |
|-----------------|---|---|---------------------------------|---|-------------------------------|
| | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Gesamtüberleben | 368 | 18,2 [14,7; 21,1] 222 (60,3) | 186 | 13,1 [10,4; 17,7] 123 (66,1) | 0,83 [0,66; 1,03] 0,096 |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-84), sofern nicht anders indiziert.



Morbidity (Data cut-off 15. März 2018)

| Endpunkt | Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin | | nab-Paclitaxel + Carboplatin | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|---|--|---------------------------------|--|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Progressionsfreies Überleben (PFS)^b | | | | | |
| | 368 | 7,1 [6,4; 8,2] | 186 | 6,5 [5,5; 7,9] | 0,79 [0,64; 0,96] 0,0204 AD = 0,6 Monate |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^c | | | | | |
| Appetitverlust | 368 | 4,2 [3,0; 7,2] 163 (44,3) | 186 | 7,7 [5,0; 12,1] 69 (37,1) | 1,18 [0,89; 1,57] 0,246 |
| Diarrhö | 368 | 5,7 [3,5; 26,5] 143 (38,9) | 186 | 7,3 [2,8; 11,0] 72 (38,7) | 0,86 [0,65; 1,15] 0,317 |
| Dyspnoe | 368 | 4,0 [2,8; 7,2] 162 (44,0) | 186 | 6,1 [2,9; 11,3] 72 (38,7) | 1,07 [0,81; 1,41] 0,653 |
| Fatigue | 368 | 1,7 [1,4; 2,2] 218 (59,2) | 186 | 1,7 [1,4; 2,2] 110 (59,1) | 0,99 [0,78; 1,25] 0,914 |
| Schlaflosigkeit | 368 | 12,7 [5,8; n. b.] 130 (35,3) | 186 | 8,5 [3,5; n. b.] 63 (33,9) | 0,90 [0,66; 1,22] 0,481 |
| Schmerzen | 368 | 6,0 [4,4; 8,4] 167 (45,4) | 186 | 6,0 [3,6; 11,4] 72 (38,7) | 0,97 [0,73; 1,28] 0,822 |
| Übelkeit und Erbrechen | 368 | 3,1 [2,5; 6,8] 170 (46,2) | 186 | 3,9 [2,5; 6,9] 80 (43,0) | 0,95 [0,73; 1,25] 0,733 |
| Verstopfung | 368 | 3,7 [2,4; 5,8] 169 (45,9) | 186 | 4,1 [2,4; 10,1] 78 (41,9) | 1,00 [0,76; 1,31] 0,982 |
| EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^c | | | | | |
| Alopezie | 368 | 1,0 [0,9; 1,1] 250 (67,9) | 186 | 0,9 [0,8; 1,0] 125 (67,2) | 0,85 [0,68; 1,07] 0,160 |
| Bluthusten | 368 | n. e. 35 (9,5) | 186 | n. e. 19 (10,2) | 0,79 [0,45; 1,38] 0,399 |
| Dyspnoe | 368 | 2,4 [2,1; 3,2] 189 (51,4) | 186 | 2,1 [1,5; 3,1] 96 (51,6) | 0,84 [0,66; 1,09] 0,187 |
| Husten | 368 | 15,3 [10,0; n. b.] 123 (33,4) | 186 | 23,5 [15,3; n. b.] 48 (25,8) | 1,20 [0,85; 1,69] 0,294 |
| Mundschmerzen | 368 | 12,8 [8,2; 19,1] 127 (34,5) | 186 | n. e. [9,9; n. b.] 49 (26,3) | 1,22 [0,87; 1,70] 0,242 |



| Endpunkt | Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin | | nab-Paclitaxel + Carboplatin | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|--|---------------------------------|--|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^g |
| Periphere Neuropathie | 368 | 3,5 [3,0; 4,0] 181 (49,2) | 186 | 2,8 [2,4; 3,4] 91 (48,9) | 0,82 [0,64; 1,06] 0,129 |
| Dysphagie | 368 | 23,0 [15,4; n. b.] 96 (26,1) | 186 | n. e. 34 (18,3) | 1,32 [0,89; 1,95] 0,168 |
| Schmerzen (Arm/ Schulter) | 368 | 8,4 [6,9; 12,9] 133 (36,1) | 186 | 9,7 [6,9; 24,4] 56 (30,1) | 1,02 [0,74; 1,39] 0,925 |
| Schmerzen (Thorax) | 368 | 19,1 [9,3; n. b.] 118 (32,1) | 186 | 15,2 [6,7; n. b.] 53 (28,5) | 0,99 [0,71; 1,37] 0,943 |
| Schmerzen (andere) | 368 | 7,2 [5,5; 11,1] 139 (37,8) | 186 | 6,9 [3,4; 12,3] 71 (38,2) | 0,84 [0,63; 1,12] 0,227 |
| EQ-5D VAS (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^{d, e} | | | | | |
| ≥ 10 Punkte | 368 | 3,2 [2,6; 4,4] 172 (46,7) | 186 | 2,6 [2,1; 5,4] 80 (43,0) | 0,95 [0,72; 1,24] 0,683 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 15. März 2018) | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^e | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 368 | 2,6 [2,2; 3,3] 196 (53,3) | 186 | 3,3 [2,2; 5,9] 83 (44,6) | 1,17 [0,90; 1,52]; 0,233 |
| Emotionale Funktion | 368 | 17,3 [8,2; 21,5] 126 (34,2) | 186 | n. e. [11,0; n. b.] 45 (24,2) | 1,24 [0,88; 1,75]; 0,215 |
| Kognitive Funktion | 368 | 4,2 [3,3; 6,9] 171 (46,5) | 186 | 3,9 [2,8; 5,9] 85 (45,7) | 0,91 [0,70; 1,18]; 0,478 |
| Körperliche Funktion | 368 | 2,8 [2,2; 4,2] 178 (48,4) | 186 | 2,6 [2,1; 5,8] 87 (46,8) | 0,93 [0,72; 1,21]; 0,601 |
| Rollenfunktion | 368 | 2,4 [2,2; 3,1] 196 (53,3) | 186 | 2,1 [1,5; 2,6] 97 (52,2) | 0,89 [0,70; 1,14]; 0,360 |
| Soziale Funktion | 368 | 2,1 [1,6; 2,4] 209 (56,8) | 186 | 1,7 [1,4; 2,4] 104 (55,9) | 0,90 [0,70; 1,14]; 0,373 |



Nebenwirkungen^f (Datenschnitt 15. März 2018, Induktions- und Erhaltungsphase)

| Endpunkt | Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin | | nab-Paclitaxel + Carboplatin | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|---|--|---------------------------------|--|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| | 447 | k. A. 445 (99,6) | 223 | k. A. 221 (99,1) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) | | | | | |
| keine verwertbaren Auswertungen | | | | | |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | | | | | |
| | 447 | k. A. 380 (85,0) | 223 | k. A. 166 (74,4) | 1,24 [1,03; 1,49] 0,026 |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | | | | |
| | 447 | k. A. 120 (26,8) | 223 | k. A. 50 (22,4) | 1,01 [0,72; 1,40] 0,968 |
| Immunvermittelte UEs | | | | | |
| keine verwertbaren Auswertungen | | | | | |
| Immunvermittelte SUEs | | | | | |
| keine verwertbaren Auswertungen | | | | | |
| Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE Grad 3 – 4) | | | | | |
| keine verwertbaren Auswertungen | | | | | |
| Weitere spezifische UEs (schwere UEs mit CTCAE-Grad 3 – 4) | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) | | | | | |
| | 447 | k. A. 256 (57,3) | 223 | k. A. 105 (47,1) | 1,27 [1,01; 1,60] 0,038 |
| Untersuchungen (SOC) | | | | | |
| | 447 | k. A. 102 (22,8) | 223 | k. A. 34 (15,2) | 1,50 [1,01; 2,21] 0,042 |
| Synkope (PT) | | | | | |
| | 447 | k. A. 13 (2,9) | 223 | k. A. 0 (0) | n. b. 0,037 |
| Dyspnoe (PT) | | | | | |
| | 447 | k. A. 20 (4,5) | 223 | k. A. 1 (0,4) | 7,89 [1,05; 59,01] 0,017 |

- a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b: Angaben aus Dossier (Modul 4, S. 121, NEoM-Population, Auswertung durch unabhängiges Reviewkomitee)
c: definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
d: Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-84) Anhang D
e: definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
f: Wildtyp-Population; Erhebung protokollgemäß ohne Erfassung von Ereignissen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung



Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|--|
| Mortalität | ↔ | kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied |
| Morbidität | ↔ | kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↔ | kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied |
| Nebenwirkungen | ↓ | statistisch signifikante Nachteile bei schweren UEs (CTCAE-Grad 3 – 4) |

Erläuterungen:

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

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

- a) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie
ca. 2 320 bis 2 640 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; Erstlinientherapie
ca. 5 700 bis 6 480 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. Februar 2020):

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

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

Entsprechend den Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| <i>Induktionstherapie</i> | |
| Atezolizumab | 17 702,36 € – 26 553,54 € |
| Carboplatin | 2 003,88 € – 3 005,82 € |
| nab-Paclitaxel | 8 985,84 € – 13 478,76 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | |
| Atezolizumab | 50 451,73 € – 59 302,91 € |
| Gesamt: | 87 994,99 € – 93 489,85 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Pembrolizumab | 101 243,99 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patient/Jahr | Kosten/ Patient/Jahr |
|---------------------------------|---|-----------------|----------------|----------------------|----------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 17,4 | 1 235,40 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 4 – 6 | 324 € – 486 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 3 | 12 – 18 | 972 € – 1 458 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | | |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 17,4 | 1 235,40 € |

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| <i>Induktionstherapie</i> | |
| Atezolizumab | 17 702,36 € – 26 553,54 € |
| Carboplatin | 2 003,88 € – 3 005,82 € |
| nab-Paclitaxel | 8 985,84 € – 13 478,76 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | |
| Atezolizumab | 50 451,73 € – 59 302,91 € |
| Gesamt: | 87 994,99 € – 93 489,85 € |



| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--|------------------------------|
| <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> | |
| <i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)</i> | |
| <i>Cisplatin plus Docetaxel</i> | |
| Cisplatin | 2 007,44 € |
| Docetaxel | 21 230,61 € |
| Gesamt | 23 238,05 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 328,58 € – 421,62 € |
| <i>Cisplatin plus Gemcitabin</i> | |
| Cisplatin | 2 007,44 € – 2 486,11 € |
| Gemcitabin | 8 193,66 € |
| Gesamt | 10 201,10 € – 10 679,77 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 328,58 € – 421,62 € |
| <i>Cisplatin plus Paclitaxel</i> | |
| Cisplatin | 2 271,74 € |
| Paclitaxel | 20 749,85 € |
| Gesamt | 23 021,59 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 559,12 € – 652,16 € |
| <i>Cisplatin plus Pemetrexed</i> | |
| Cisplatin | 2 007,44 € |
| Pemetrexed | 68 656,57 € |
| Gesamt | 70 664,01 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 454,67 € – 594,50 € |
| <i>Cisplatin plus Vinorelbin</i> | |
| Cisplatin | 2 007,44 € – 2 486,11 € |
| Vinorelbin | 4 716,97 € – 5 686,32 € |
| Gesamt | 6 724,41 € – 8 172,43 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 328,58 € – 421,62 € |
| <i>Carboplatin plus Docetaxel</i> | |
| Carboplatin | 8 716,88 € |
| Docetaxel | 21 230,61 € |
| Gesamt | 29 947,49 € |
| <i>Carboplatin plus Gemcitabin</i> | |
| Carboplatin | 8 716,88 € |
| Gemcitabin | 8 193,66 € |
| Gesamt | 16 910,54 € |
| <i>Carboplatin plus Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 8 716,88 € |
| Paclitaxel | 20 749,85 € |
| Gesamt | 29 466,73 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 230,54 € |



| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--|------------------------------|
| <i>Carboplatin plus Pemetrexed</i> | |
| Carboplatin | 8 716,88 € |
| Pemetrexed | 68 656,57 € |
| Gesamt | 77 373,45 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | 126,09 € – 172,88 € |
| <i>Carboplatin plus Vinorelbin</i> | |
| Carboplatin | 8 716,88 € |
| Vinorelbin | 4 716,97 € – 5 686,32 € |
| Gesamt | 13 433,85 € – 14 403,20 € |
| <i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 8 716,88 € |
| nab-Paclitaxel | 39 088,40 € |
| Gesamt | 47 805,28 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patient/Jahr | Kosten/ Patient/Jahr |
|------------------------------|---|-----------------|----------------|----------------------|----------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 17,4 | 1 235,40 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 4 – 6 | 324 € – 486 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 3 | 12 – 18 | 972 € – 1 458 € |

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

| | | | | | |
|----------------|---|------|---|------|------------|
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1 409,40 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1 409,40 € |
| Vinorelbin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 2 | 34,8 | 2 818,80 € |
| Gemcitabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 2 | 34,8 | 2 818,80 € |
| Docetaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1 409,40 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1 409,40 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 52,2 | 4 228,20 € |



| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patient/Jahr | Kosten/ Patient/Jahr |
|--------------------------|---|-----------------|----------------|----------------------|----------------------|
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1 409,40 € |

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. September 2019 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 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Die vom IQWiG erstellte neue Version zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 3. April 2020 übermittelt. Diese Version 1.1 vom 30. März 2020 ersetzt Version 1.0 der IQWiG-Nutzenbewertung vom 20.12.2019. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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:

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"

2.2.1 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"

2.2.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.3 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-486)

Modul 1

(PDF 262.42 kB)

Modul 2

(PDF 1.02 MB)

Modul 3

(PDF 2.08 MB)

Modul 4

(PDF 11.11 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7.07 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq®)

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/>

02.01.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC, ist:

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

- Pembrolizumab als Monotherapie

b) Erwachsene Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression), nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen:

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

Stand der Information: Februar 2019

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,34 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2020
 - Mündliche Anhörung: 10.02.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen 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 **23.01.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atezolizumab - 2019-10-01-D-486*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 10.02.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1.

Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.10.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 15.10.2019 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.02.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Roche Pharma AG | 23.01.2020 |
| DGHO, DGP, AIO | 23.01.2020 |
| AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG | 15.01.2020 |
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | 16.01.2020 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | 22.01.2020 |
| Bristol-Myers Squibb | 23.01.2020 |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | 23.01.2020 |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | 23.01.2020 |

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 | | | | | | |
| Bleibler, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Buhck, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Knoerzer, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Wagle, Fr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| DGHO, DGP, AIO | | | | | | |
| Wörmann, Hr. Prof. Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Öhler, Fr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | | | | | | |
| Zietze, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Kurucz, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | | | | | | |
| Rasch, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Werner, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 23. Januar 2020 |
| Stellungnahme zu | Atezolizumab/Tecentriq® Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC aufweisen in der Kombination von Atezolizumab (Tecentriq®) mit Carboplatin und nab-Paclitaxel® |
| Stellungnahme von | <i>Roche Pharma AG</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen (1). Mehr als 50 % der Patienten mit NSCLC befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Parallel dazu sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit fortschreitendem Krankheitsstadium deutlich (2, 3). Dies führt trotz moderner Therapien zu hohen Sterblichkeitsraten mit vergleichsweise kurzen medianen Überlebenszeiten (4). Entsprechend hoch ist der therapeutische Bedarf an neuen wirksamen Therapiealternativen.</p> <p>Die Kombination der platinbasierten Chemotherapie mit der Krebsimmuntherapie Atezolizumab hat synergistische Effekte. Dadurch kann die Kombination das Gesamtüberleben sowie das Ausmaß und die Dauer des Therapieansprechens im Vergleich zum alleinigen Chemotherapie-Standard verbessern (5).</p> <p>Die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel (CnP) erfolgt auf Grundlage der randomisierten Phase III-Studie IMpower130 durch einen direkten Vergleich mit der platinhaltigen Kombinationschemotherapie CnP.</p> <p>Gegenüber der alleinigen Kombinationschemotherapie CnP zeigt die Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit CnP klinisch bedeutsame und patientenrelevante Vorteile für die Patienten der Wildtyp (WT)-Population. Diese sind insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens auf Basis des Datenschnitts vom 15.03.2018. Es ergibt sich ein verringertes Sterberisiko von 21 % (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,98]). Hierzu ist anzumerken, dass das Ergebnis zum Gesamtüberleben durch Therapiewechsel potentiell | <p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p> |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>unterschätzt wird. Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Dossier eine statistische Adjustierung mittels einer Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM)-Analyse durchgeführt, um für die Unterschätzung durch die Therapiewechser zu korrigieren. Diese zeigt eine Reduktion des Sterberisikos von 28 % für die Patienten im Anwendungsgebiet zum Vorteil von Atezolizumab + CnP im Vergleich zu CnP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein klinisch relevantes und signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,90]), sowie ein signifikant verbessertes Tumoransprechen (Reversiertes relatives Risiko [rRR] [95 %-KI]: 0,68 [0,57; 0,81]) • bei einem bekannten und gut dokumentierten Verträglichkeitsprofil ohne klinisch relevante Nachteile <p>A. und</p> <ul style="list-style-type: none"> • einem ausgeglichenen Profil bei Symptomatik und Lebensqualität der Patienten trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CnP <p>Zusammengefasst ergeben sich aus dem Vergleich von Atezolizumab + CnP gegenüber CnP, in der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation eindeutige, klinisch relevante Vorteile der Therapie mit Atezolizumab + CnP. Vor diesem Hintergrund lässt sich in Summe für die Patienten der Fragestellung 2 (im Dossier) mit einer Programmed death-ligand 1 (PD-L1)-Expression (Tumor Proportion Score [TPS]) < 50 % ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.</p> | |

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 beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------|--|---|
| 21, 25-33 7, 5-9 | <p>Bewertung des Datenschnitts für den Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Einschätzung zum Zusatznutzen, der Kombination von Atezolizumab mit CnP, zieht das IQWiG für alle Endpunkte jeweils den letzten verfügbaren Datenschnitt für seine Bewertung heran. Das IQWiG leitet auf Basis der Ergebnisse des Follow-up-Datenschnitts vom 04.09.2018 keinen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ab. Die Verwendung dieses explorativen Datenschnittes ist aus Sicht von Roche nicht nachvollziehbar. Damit teilt Roche auch nicht die vom IQWiG gezogenen Schlussfolgerungen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Roche plädiert für die Beibehaltung des Hypothesen-bestätigenden Datenschnitts vom 15.03.2018 als relevante Bewertungsgrundlage. Die Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben durch das IQWiG auf Basis des deskriptiven Follow-up-Datenschnitts vom 04.09.2018 wird methodisch nicht begründet und widerspricht dem im Folgenden beschriebenen, anerkannten und im statistischen Analyseplan festgelegten Vorgehen. Ohne präspezifizierte Bedingungen/Regeln zur Definition des relevanten Datenschnitts wäre auch ein anderer</p> | <p>Für die Bewertung des Gesamtüberlebens werden die Daten des 2. Datenschnittes der NEoM-Population herangezogen, welcher im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert wurde.</p> |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Zeitpunkt als der 04.09.2018 für die Bewertung des Überlebensvorteils der Patienten in der Studie denkbar. Daraus resultiert eine gewisse Beliebigkeit bei der Wahl des relevanten Datenschnitts.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Das Ziel einer klinischen Studie ist es, eine oder wenige vorher definierte Hypothesen zu bestätigen (confirmatorische Studie). Die Regeln, wann eine Hypothese als bestätigt oder verworfen gilt, werden vorab im Protokoll und dem statistischen Analyseplan definiert und mit allen wichtigen Zulassungsbehörden abgestimmt. Dieses Vorgehen entspricht dem internationalen Standard zur Bewertung von klinischen Studien, welches u. a. in der ICH E9 Guideline der EMA (6) festgelegt ist.</p> <p>Bezogen auf das Gesamtüberleben war die Hypothese der Studie IMpower130, dass „die Kombination aus Atezolizumab + CnP das Gesamtüberleben im Vergleich zu CnP alleine verlängert“. Als Regeln zur Bestätigung der Hypothese wurden im Fall der Studie IMpower130 die notwendige Ereigniszahl und das Signifikanzniveau vorab definiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.03.2018 traten in der Studie IMpower130 ausreichend viele Ereignisse (Todesfälle) auf, sodass die notwendige Ereigniszahl und damit das vorab definierte Signifikanzniveau erreicht werden konnten. Die</p> | |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>präspezifizierten Bedingungen/Regeln zur erfolgreichen (= konfirmatorischen) Prüfung dieser Hypothese waren somit mit dem ersten Datenschnitt vom 15.03.2018 erfüllt.</p> <p>Die Analyse der Daten zur Überprüfung dieser Hypothese ergab, dass Atezolizumab + CnP das Gesamtüberleben im Vergleich zu CnP alleine verlängert. Patienten der WT-Population im Anwendungsgebiet, die mit Atezolizumab + CnP behandelt wurden, wiesen ein um 21 % reduziertes Sterberisiko gegenüber Patienten mit alleiniger CnP-Behandlung auf (HR: 0,79 [95 %-KI: 0,64; 0,98]). Das Ergebnis ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Gleiches gilt für Patienten der <u>N</u>icht PD-L1 hoch <u>e</u>xprimierende Patienten <u>o</u>hne EGFR-<u>M</u>utation bzw. ALK-Translokation (NEoM)-Population (Reduktion des Sterberisikos um 22 % (HR: 0,78 [95 %-KI: 0,62; 0,99]).</p> <p>Nach erfolgreicher Prüfung der Hypothese zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 15.03.2018, rückt der zweite Datenschnitt gemäß der Studienplanung in den Rang einer Follow-up-Analyse. Dieser zweite Datenschnitt wurde auf Wunsch der EMA als Follow-up-Datenschnitt ins Zulassungsverfahren eingebracht und im Dossier lediglich zur inhaltlichen Vollständigkeit und Transparenz dargestellt.</p> | |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| 61, 25-32 | <p>Bewertung von supportiven Analysen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die im Dossier vorgenommene Adjustierung für das in der Studie IMpower130 vorliegende Treatment Switching (Therapiewechsel) in seiner Bewertung nicht. Das IQWiG begründet dies damit, dass der Therapiewechsel der Patienten im Kontrollarm nach Progression (bis Protokollversion 4) auf eine Monotherapie mit Atezolizumab einen Wechsel auf eine zugelassene Folgetherapie darstellt. Somit sei der Wechsel Teil der Behandlungsstrategie und kann nicht als verzerrender Aspekt angesehen werden. Diese Schlussfolgerung ist aus Sicht von Roche nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Roche hält es für geboten, die für den Therapiewechsel korrigierten Ergebnisse der RPSFTM-Analyse als supportive Analyse, bzw. als Hinweis zu bewerten, dass der Überlebensvorteil durch Atezolizumab + CnP gegenüber CnP (WT-Population: HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,98]; NEM-Population: HR [95 %-KI]: 0,78: [0,62; 0,99], Datenschnitt vom 15.03.2018) unterschätzt ist.</p> <p>Die RPSFTM-adjustierte Analyse zeigt einen verbesserten Überlebensvorteil für die Population im Anwendungsgebiet</p> | Ihre Anmerkung wird 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 beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>gegenüber der unadjustierten Analyse (WT-Population: HR [95 %-KI]: 0,72 [0,53; 0,97]; NEoM-Population: HR [95 %-KI]: 0,72 [0,53; 0,99], Datenschnitt vom 15.03.2018) mit einer stärkeren Reduktion des Sterberisikos von 21 % auf 28 % in der WT-Population.</p> <p>Dementsprechend bewertet Roche den Endpunkt Gesamtüberleben mit einem mindestens geringen Zusatznutzen, da sowohl die adjustierte wie auch die unadjustierte Analyse des Gesamtüberlebens einen signifikanten Vorteil der Patienten im Prüfarm (Atezolizumab + CnP) aufzeigt.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung besteht darin, den Zusatznutzen bzw. den kausalen Therapieeffekt der Kombination Atezolizumab + CnP gegenüber der zVT CnP zu bewerten. In der Studie IMpower130 ist die Summe von Therapiewechslern (40 %) und Patienten mit anderen Krebsimmunfolgetherapien (20 %) im Kontrollarm mit etwa 60 % sehr hoch, was dazu führt, dass der gezeigte Überlebensvorteil der Kombination von Atezolizumab und CnP unterschätzt wird. Daher ist eine methodische Adjustierung für den vorliegenden Therapiewechsel, wie im Dossier durchgeführt, notwendig, um eine Einschätzung des weniger verzerrten Schätzers zum Gesamtüberleben zu erhalten. Die Adjustierung für den</p> | |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------|---|---|
| | Therapiewechsel zeigt, dass die Schätzung des Überlebensvorteils von Atezolizumab + CnP größer ausfällt, als der unadjustierte Überlebensvorteil aus der Analyse zum konfirmatorischen Datenschnitt vom 15.03.2018 erkennen lässt. | |
| 37, 13-19 37, 27-35 | <p>Bewertung der Nebenwirkungen (schwere unerwünschte Ereignisse und schwere spezifische unerwünschte Ereignisse)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen sieht das IQWiG einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + CnP für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3 - 4). Darüber hinaus bewertet das IQWiG die Ergebnisse zu den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3 - 4): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Synkope und Dyspnoe mit einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + CnP.</p> <p>Diese Schlussfolgerung ist aus Sicht von Roche in dieser Form nicht nachvollziehbar.</p> | |

Vorgeschlagene Änderung:

Im Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad 3 - 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Atezolizumab + CnP. Aus medizinischer Sicht lässt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden ableiten: Ursache für den signifikanten Unterschied war das höhere zeitadjustierte Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen der Systemorganklassen (System Organ Classes; SOCs): *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* sowie *Untersuchungen* und der Preferred Terms (PTs) *Dyspnoe* und *Synkopen*. Die jeweiligen SOCs und PTs werden seitens IQWiG neben der Bewertung des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse* als zusätzlicher Anhaltspunkt für einen höheren Schaden bewertet. Dies ist aus Sicht von Roche zum einen eine Doppelzählung, da die SOCs und PTs die qualitative Erklärung der quantitativen Gesamtzahl des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse* darstellen. Zum anderen relativiert die qualitative SOC- und PT-Analyse vielmehr den statistischen Nachteil im Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse*. Die statistisch unterschiedlichen SOCs und PTs umfassen ausschließlich erniedrigte Blutlaborparameter ohne unmittelbare Patientenrelevanz (*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* sowie *Untersuchungen*), mit der Grunderkrankung assoziierte unerwünschte Ereignisse (Dyspnoe) oder Synkopen, die zum größten Teil auf für den Patienten weniger bedenklichen Ursachen beruhen (Begründung im Folgenden). Roche leitet daher im Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse* gesamtheitlich – quantitativ sowie qualitativ – den Zusatznutzen als nicht belegbar ab.

Roche begründet dies wie folgt:

Für den Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad 3 - 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + CnP. Dieser Unterschied wird hauptsächlich

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR: 1,24; 95%-KI [1,03;1,49]; p = 0,026).

Für spezifische UE konnte ausschließlich eine Auswahl von spezifischen UEs für schwere UEs mit CTCAE-Grad 3-4 erfolgen. Hierbei liegt für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) sowie Untersuchungen (SOC), Synkope (PT) und Dyspnoe (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vor.

Die Nachteile für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) werden als für die Patienten bedeutsam angesehen. Unter Berücksichtigung der Rate der Therapieabbrüche, die sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterscheidet, werden die Nachteile bei den Nebenwirkungen insgesamt jedoch nicht als derart gravierend erachtet, um in der Gesamtbewertung die Feststellung eines geringeren Nutzens zu rechtfertigen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>durch ein signifikant erhöhtes zeitadjustiertes Risiko für das Auftreten von <i>unerwünschten Ereignissen vom Grad 4</i> im Prüfarm verursacht. <i>Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3</i> traten in beiden Studienarmen mit statistisch vergleichbarem Risiko auf. In der Induktionsphase zeigen sich keine von der Gesamtstudienphase abweichenden Tendenzen bei den schweren unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Um aus dem signifikanten Unterschied schwerer unerwünschter Ereignisse in beiden Prüfarmen eine Verträglichkeitsbewertung für die Therapie mit Atezolizumab + CnP abzuleiten, ist die qualitative SOC- und PT-Analyse unerlässlich. Diese ermöglicht eine Einordnung schwerer unerwünschter Ereignisse bezüglich Patientenrelevanz, medizinischer Bedeutsamkeit und Durchführbarkeit der Therapie.</p> <p>Die qualitative Analyse schwerer unerwünschter Ereignisse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied in den beiden SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> sowie <i>Untersuchungen (7)</i>. Beide SOC umfassen größtenteils PTs, die eine Laborwertabweichung vom definierten Normwert (hier Erniedrigung) darstellen. Es lassen sich jeweils keine einzelnen PTs dieser SOC definieren, bei denen ein signifikanter Unterschied in der Time-to-Event (TTE)-Analyse in beiden Prüfarmen vorliegt. Vielmehr trägt die Summe bestimmter PTs dazu bei, dass die jeweilige SOC gesamthaft betrachtet einen statistisch signifikanten Nachteil im Verumarm aufweist.</p> | |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><i>Neutropenie, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie</i> sind die PTs, die maßgeblich einen statistisch signifikanten Unterschied der SOCs <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> zwischen beiden Studienarmen verursachen (7). Bei diesen PTs handelt es sich nicht per se um medizinisch unmittelbar patientenrelevante unerwünschte Ereignisse; die Einstufung als schweres unerwünschtes Ereignis erfolgt auf Grund ihrer absoluten Laborwertabweichung vom Normwert. <i>Febrile Neutropenien</i>, welche eine hohe Patientenrelevanz besitzen, treten in beiden Studienarmen mit geringer Inzidenz und statistisch vergleichbarem Risiko auf. Zudem ist die Komedikation mit Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) in beiden Armen vergleichbar (Atezolizumab + CnP: 24,8 % vs. CnP: 22,8 %), was auf eine fehlende Notwendigkeit einer medizinischen Intervention der genannten Laborwertabweichungen schließen lässt (8)(S. 2780). In der SOC <i>Untersuchungen</i> gibt es ebenfalls keine einzelnen PTs, die einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Prüfarmen zeigen. Es zeigt sich lediglich gegenüber dem Kontrollarm eine Laborwerterniedrigung der Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl sowie Thrombozytenzahl (7). Diese abweichenden Laborparameter führen kumulativ zu dem signifikanten Unterschied der SOC. Aufgrund fehlender medizinischer Konsequenzen (beispielsweise febrile Neutropenien oder einer vermehrten Therapie mit G-CSF) ist auch hier von keiner unmittelbaren Patientenrelevanz auszugehen.</p> | |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Aus dieser Analyse wird ersichtlich, dass sich die PTs beider SOC's inhaltlich überschneiden und somit für die Gesamteinschätzung der Verträglichkeit die Saldierung beider SOC's nicht sachgerecht ist. Erniedrigte Blutlaborparameter sind gemäß der Fachinformation (9) erwartete Nebenwirkungen der Atezolizumab-Kombinationstherapie. Zudem handelt es sich um gut monitorierbare, behandelbare und für den Patienten nicht unmittelbar relevante Ereignisse. Sie stellen als erwartete unerwünschte Ereignisse kein bedenkliches Sicherheitssignal für die Behandlung mit Atezolizumab + CnP dar. Ein höherer Schaden ist hieraus folglich nicht abzuleiten.</p> <p>Auf PT-Ebene lassen sich <i>Dyspnoe</i> und <i>Synkope</i> als Ereignisse feststellen, die in der Kategorie <i>schwere unerwünschte Ereignisse</i> mit statistisch signifikantem Unterschied zuungunsten des Prüfarmes auftreten (7).</p> <p>Dyspnoe trat fast ausschließlich als unerwünschtes Ereignis vom Grad 3 auf (18 von 20 Patienten). Bei zwei Patienten wurde eine Grad 4 Dyspnoe dokumentiert (10)(S. 162f). Durch eine geringe Therapieabbruchrate auf Grund von Dyspnoe (zwei Patienten) sowie dem starken Zusammenhang zur Grunderkrankung NSCLC, lassen sich Dyspnoen als erwartete und die Therapie nicht beeinflussende unerwünschte Ereignisse bewerten (10)(S. 163).</p> <p>Synkopen beschreiben einen orthostatischen Kollaps unterschiedlicher Genese und sind per Definition gemäß CTCAE</p> | |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>maximal als unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 einzustufen (Prüfarm: 13 Patienten) (7). Bei lediglich zwei Patienten wurde die Synkope als kardiale Synkope eingestuft. Diese beschreibt eine Minderdurchblutung des Gehirns, verursacht durch einen pathologisch veränderten Herz- oder Blutgefäßzustand. In beiden Fällen wurde das kardiale Ereignis, welches eine Synkope zur Folge hatte, durch eine Lungenembolie verursacht. Keine der kardialen Synkopen wurde als in Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend bewertet. Generell stellen die im Prüfarm aufgetretenen Synkopen keine das Verträglichkeitsprofil negativ beeinflussende unerwünschte Ereignisse dar, da sie komplett reversibel waren, in keinem Fall zu einem Therapieabbruch führten und sich für die Prüfarzte kein Anhaltspunkt für einen Kausalzusammenhang zwischen Atezolizumab und den Synkopen zeigt (10)(S. 163).</p> | |
| 58, 12-17 | <p>Auswertungen zur Kategorie Verträglichkeit für die NEM-Subpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt die NEM-Population die relevante Population dar, somit wären auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen für diese Population erforderlich. Da jedoch die WT-Population < 20 % der Patientinnen</i></p> | |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| 57, 31-37 | <p><i>und Patienten (Interventionsarm: n = 88 [19,3 %], Kontrollarm: n = 43 [18,8 %]) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % umfasst, werden die Ergebnisse zu Nebenwirkungen dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.“</i></p> <p>Dabei sieht das IQWiG die Auswertungen der WT-Population als hinreichend aussagekräftig an, um sie zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, fügt jedoch hinzu: <i>„Für die Ergebnisse zu Nebenwirkungen legt der pU ausschließlich Ergebnisse zur WT-Population vor. Als Begründung führt er an, dass die Verträglichkeit in den Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression und in der Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC vergleichbar seien, was in verschiedenen Studien festgestellt worden sei. Die zitierten Studien des pU sind allerdings nicht geeignet, eine vergleichbare Verträglichkeit von Atezolizumab in der Erstlinientherapie des NSCLC für Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen PD-L1-Expressionsstatus abzuleiten.“</i></p> <p>Roche reicht nachfolgend Auswertungen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse für die NEM-Subpopulation in Tabelle 1 und Tabelle 2 (im Anhang) nach. Diese verdeutlichen, dass sich die Ergebnisse der NEM-Subpopulation in der Aussage nicht von denen der Gesamtpopulation (WT-Population) unterscheiden.</p> | |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der Verträglichkeit sind in den Subpopulationen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression und in der Gesamtpopulation der Patienten mit NSCLC vergleichbar. Die Auswertungen im Dossier zur Gesamtpopulation (WT-Population) sollten daher weiterhin zur Ableitung des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen herangezogen werden.</p> | <p>Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen stellt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Ergebnisse der WT-Population dar. Da der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ in der WT-Population jedoch weniger als 20% beträgt, werden die Daten der WT-Population vom 1. Datenschnitt in der vorliegenden Fallkonstellation für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.</p> |
| 76, 12-17 | <p>Berücksichtigung von Pemetrexed in der Erhaltungstherapie</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Berechnung zu den Kosten der Therapie für die GKV weicht das IQWiG von den Angaben von Roche ab. Während Roche bei der Berechnung der Kosten für die zVT für Fragestellung 2 (im Dossier) separate Angaben für die Induktionstherapie mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie sowie für eine anschließende (Wechsel)-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bzw. Best Supportive Care (BSC) macht, berücksichtigt das IQWiG die Angaben zur Erhaltungstherapie nicht. Dies wird damit begründet, dass diese nicht Bestandteil der Festlegung der zVT des G-BA sei. Dieses Vorgehen ist für Roche nicht nachvollziehbar.</p> | |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| 19, 32-35 | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da Pemetrexed in der Erhaltungstherapie (gefolgt auf eine Induktionstherapie) als Therapieoption sowohl gemäß Leitlinien empfohlen wird, wie auch durch den G-BA im Rahmen der Beratung bestätigt wurde, sollte sich dies auch in der Berechnung der Kosten der zVT für die Fragestellung 2 (im Dossier) widerspiegeln und eine entsprechende Unterteilung in Induktions- und Erhaltungstherapie vorgenommen werden. Als Referenz verweist Roche an dieser Stelle auf seine Berechnungen in Modul 3 des eingereichten Dossiers zur Nutzenbewertung (11).</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>In der Studie IMpower130 erhielten die Patienten nach Abschluss von 4 oder 6 Zyklen als Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes Pemetrexed oder BSC. Dies entspricht der Empfehlung gemäß S3-Leitlinie (12) und wird vom IQWiG ebenfalls bestätigt: „Die Möglichkeit zur Erhaltungstherapie mit Pemetrexed stimmt für Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand bei Ansprechen auf die und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen mit der Empfehlung zu Erhaltungstherapien in der S3-Leitlinie überein“. Darüber hinaus wurde dieses Vorgehen auch vom G-BA in seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch am 14.02.2019 (13) bestätigt:</p> | Ihre Anmerkung wird 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 beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>„Eine Mono-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed kann laut vorliegender Evidenz nach 4 Zyklen der Platin-basierten Erstlinienchemotherapie für bestimmte Patienten in Betracht kommen. Die Entscheidung für die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed sollte unter Berücksichtigung des Ansprechens auf die Platin-basierte Erstlinienchemotherapie und dem Allgemeinzustand des Patienten erfolgen.“</i></p> <p>Eine Unterteilung des Therapiealgorithmus der zVT in eine Induktionstherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie entspricht somit den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien und wurde von Roche entsprechend der zVT-Vorgabe des G-BAs und entgegen den Ausführungen des IQWiG - bei der Berechnung der Kosten der zVT berücksichtigt.</p> | |

Anhang

Tabelle 1: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studiendauer)

| Studie – Cut-off | | Atezolizumab + CnP | | CnP | | Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b |
|--|--|--------------------|---------------|-----|---------------|---|
| Populat ion | Endpunkt/Skala | N | n (%) | N | n (%) | |
| IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse) | | | | | | |
| SAF- NEoM | Patienten mit UE | 359 | 357 (99,4) | 181 | 179 (98,9) | 1,03 [0,84;1,25], 0,7856 |
| | Patienten mit UE Grad 3 – 4 | 359 | 307 (85,5) | 181 | 134 (74,0) | 1,27 [1,03;1,56], 0,0240 |
| | Patienten mit UE Grad 3 | 359 | 294 (81,9) | 181 | 129 (71,3) | 1,21 [0,98;1,49], 0,0806 |
| | Patienten mit UE Grad 4 | 359 | 110 (30,6) | 181 | 34 (18,8) | 1,59 [1,08;2,34], 0,0186 |
| | Patienten mit UE Grad 5 | 359 | 18 (5,0) | 181 | 10 (5,5) | 0,67 [0,31;1,47], 0,3161 |
| | Patienten mit SUE | 359 | 183 (51,0) | 181 | 68 (37,6) | 1,20 [0,91;1,59], 0,1999 |
| | Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE | 359 | 91 (25,3) | 181 | 36 (19,9) | 1,06 [0,72;1,57], 0,7629 |
| ^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-NEoM: Safety Analysis Set-Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | | |

Tabelle 2: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Induktionsphase)

| Studie – Cut-off | | Atezolizumab + CnP | | | | Behandlungseffekt |
|--|--|--------------------|------------|-----|------------|---|
| | | CnP | | CnP | | |
| Popul ation | Endpunkt/Skala | N | n (%) | N | n (%) | HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b |
| IMpower130 – 15. März 2018 (konfirmatorische Analyse) | | | | | | |
| SAF-NEoM | Patienten mit UE | 359 | 355 (98,9) | 181 | 177 (97,8) | 1,04 [0,85;1,26], 0,7311 |
| | Patienten mit UE Grad 3 – 4 | 359 | 289 (80,5) | 181 | 127 (70,2) | 1,25 [1,01;1,55], 0,0381 |
| | Patienten mit UE Grad 3 | 359 | 273 (76,0) | 181 | 123 (68,0) | 1,18 [0,95;1,46], 0,1441 |
| | Patienten mit UE Grad 4 | 359 | 94 (26,2) | 181 | 30 (16,6) | 1,59 [1,06;2,41], 0,0252 |
| | Patienten mit UE Grad 5 | 359 | 8 (2,2) | 181 | 2 (1,1) | 1,89 [0,40;8,90], 0,4141 |
| | Patienten mit SUE | 359 | 124 (34,5) | 181 | 50 (27,6) | 1,25 [0,90;1,73], 0,1891 |
| | Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE | 359 | 58 (16,2) | 181 | 21 (11,6) | 1,29 [0,78;2,12], 0,3227 |
| ^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CnP: Carboplatin + nab-Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle albumin bound; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-NEoM: Safety Analysis Set-Nicht PD-L1 hoch exprimierende Patienten ohne EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | | |

Literaturverzeichnis

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1):7–30.
2. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V - Torsten Blum. Fortbildung Lungenkrebs - 22. Informationstagung Tumordokumentation Potsdam, 21.06.2017.
3. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [aufgerufen 07.01.2019].
4. Robert Koch-Institut (RKI) - Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe; 2019; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
5. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 2007; 13(9):1050–9.
6. European Medicines Agency. ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96): Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
7. F. Hoffmann-La Roche Ltd. STUDY: GO29537 - WT Safety Evaluable Patients per 19 Oct 2018 Data Extraction: AEs 3-4, Time to Event Analysis (Safety); 2019.
8. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report - Study GO29537 (IMpower130) - A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naïve Patients with Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer.; [Report No. 1080283, October 2018].
9. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019.
10. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel zur zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nichtplatteneithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 25.09.2019; 2019.
11. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Modul 3A: Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel zur zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nichtplatteneithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 25.09.2019; 2019.
12. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0: Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-260: Datum des Gesprächs 14.02.2019; 2019.

5.2 Stellungnahme der DGHO, DGP, AIO

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Datum | 23. Januar 2020 |
| Stellungnahme zu | Atezolizumab (Tecentiq®) |
| Stellungnahme von | <i>DGHO, DGP, AIO</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--------------|------------------------------|--------------|--------------------|--|-----|--------------|--------------------|--------------|--------------------|--|----------------------------|--------------|---|--------------|---|----------------|---|--------------|---------|--------------|---|---|--|--|--|--|--|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab ist ein weiteres Verfahren zur initialen Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und nicht-platteneithelialer Histologie. Atezolizumab ist zugelassen zur Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin und <i>nab</i>-Paclitaxel. Ausnahme sind Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC, bei denen Atezolizumab erst nach Versagen zielgerichteter Therapien zugelassen ist. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 930 1355 1390"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PD-L1 TPS \geq50% und ohne EGFR-/ALK-Mutationen/Translokationen</td> <td>Pembrolizumab Monotherapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 TPS <50%</td> <td>Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin + nabPaclitaxel</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> | Subgruppen | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | PD-L1 TPS \geq 50% und ohne EGFR-/ALK-Mutationen/Translokationen | Pembrolizumab Monotherapie | nicht belegt | - | nicht belegt | - | PD-L1 TPS <50% | Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin + nabPaclitaxel | beträchtlich | Hinweis | nicht belegt | - | <p>Siehe Anmerkungen bei spezifischen Aspekten.</p> | | | | | |
| Subgruppen | | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD-L1 TPS \geq 50% und ohne EGFR-/ALK-Mutationen/Translokationen | Pembrolizumab Monotherapie | nicht belegt | - | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD-L1 TPS <50% | Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin + nabPaclitaxel | beträchtlich | Hinweis | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Subgruppenbildung und die Festlegung der ZVT entsprechen nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens. Unabhängig vom Stand der PD-L1-Expression bildet die Kombination von Pembrolizumab/platinhaltige Chemotherapie/Pemetrexed den Therapiestandard in der Erstlinientherapie von Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC. Bei einigen Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kann auf die Chemoimmuntherapie zugunsten einer Pembrolizumab-Monotherapie verzichtet werden. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab ist die internationale, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie IMpower 130 zum Vergleich von Atezolizumab + Carboplatin/<i>nab</i>-Paclitaxel vs Carboplatin/<i>nab</i>-Paclitaxel. • Atezolizumab + Carboplatin/<i>nab</i>-Paclitaxel führt gegenüber Carboplatin/<i>nab</i>-Paclitaxel zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt der ersten Analyse statistisch signifikant (0,0298), in einer späteren Analyse nicht (0,0568). In der Folgetherapie wurden häufiger Immuncheckpoint-Inhibitoren im Kontrollarm eingesetzt. • Die Lebensqualität war in beiden Studienarmen vergleichbar. Die immunvermittelten Nebenwirkungen im Atezolizumab-Arm sind gut beherrschbar. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Diese Bewertung beruht auf dem ersten, der Zulassung zugrundeliegenden Datenschnitt. <p>Die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin/<i>nab</i>-Paclitaxel ist eine weitere wirksame Therapieoption in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit</p> | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>nicht-platteneithelialer Histologie. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich.</p> | |
| <p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 57.400 geschätzt [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 15% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 23,5% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.</p> | |
| <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Therapieentscheidende Parameter bei NSCLC-Patienten mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik [2, 3]. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patienten ohne aktivierende ALK¹-, ROS1¹-, EGFR¹- Mutationen/Translokationen</i></p> | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>The flowchart starts with the condition 'keine aktivierenden ALK⁺, ROS1⁺, EGFR⁺ Mutationen/Translokationen'. It then branches based on 'PD-L1 TPS¹' status:</p> <ul style="list-style-type: none"> >50%: Leads to 'Pembrolizumab Monotherapie²' or 'Immcheckpoint-Inhibitor + Chemotherapie^{2,3}'. Both lead to 'PD⁶', which then branches into 'Nicht-Plattenepithelkarzinom' and 'Plattenepithelkarzinom', leading to 'platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed³ ± Bevacizumab' and 'platinhaltige Kombinationschemotherapie⁴' respectively. unabhängig vom PD-L1 Status geeignet für Immunchemotherapie: Branches into 'Nicht-Plattenepithelkarzinom' and 'Plattenepithelkarzinom'. <ul style="list-style-type: none"> Nicht-Plattenepithelkarzinom: Leads to 'Pembrolizumab + platinhaltige Chemotherapie / Pemetrexed^{3,4}' or 'Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab, Atezolizumab⁵'. Both lead to 'PD⁶', which then leads to 'Docetaxel ± Nintedanib⁷' or 'Docetaxel ± Ramucirumab' or 'andere Zytostatika⁸' or 'Afatinib⁸' or 'Erlotinib' or 'PD-L1/ PD1 Inhibitor²' or 'Best Supportive Care'. Plattenepithelkarzinom: Leads to 'Pembrolizumab + platinhaltige Kombinationschemotherapie^{4,5}' or 'platinhaltige Chemotherapie / Pemetrexed ± Bevacizumab^{4,4}' or 'platinhaltige Kombinationschemotherapie^{4,8}'. All lead to 'PD⁶', which then leads to the same options as above. nicht geeignet für Immunchemotherapie: Branches into 'Nicht-Plattenepithelkarzinom' and 'Plattenepithelkarzinom', both leading to 'platinhaltige Chemotherapie / Pemetrexed ± Bevacizumab^{4,4}' or 'platinhaltige Kombinationschemotherapie^{4,8}', which then lead to 'PD⁶' and the final treatment options. | |
| <p>Legende: ¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); ² wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch Onkopedia Lungenkarzinom Zulassung; ³ Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; ⁴ Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed; ⁵ Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; ⁶ CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom; ⁸ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-</p> | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | |
|---|----------------------------------|---|--|----------------|---------------------------|---|---------------------------------------|
| <p>Plattenepithelkarzinom; ⁹Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; ¹⁰PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS $\geq 1\%$); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;</p> <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumortherapie mit Zytostatika zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika verbessert diese Ergebnisse, siehe Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC - Schwerpunkt Nicht-Plattenepithelkarzinom</p> | | | | | | | |
| Erstautor / Jahr | Patienten | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ³ (HR ⁴) | ÜL ⁵ (HR ⁴) |
| Reck, 2016, 2019 [4, 5] | NSCLC TPS $\geq 50\%$ | platinhaltige Chemotherapie | Pembrolizumab | 305 | 27,8 vs 44,8 ⁶ | 6,0 vs 10,3 0,50 ⁷ p < 0,001 | 14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005 |
| Langer, 2016 [6] | NSCLC nicht-plattenepithelial | Carboplatin + Pemetrexed | Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab | 123 | 29 vs 55 p = 0,0016 | | |
| Gandhi, 2018 [7], Gadgeel [8], | NSCLC, nicht-plattenepith | Platin + Pemetrexed | Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab | 616 | 18,9 vs 47,6 | 4,9 vs 8,8 0,48 | 10,7 vs 22,0 0,56 |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper. Atezolizumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann auch für die Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (Zweitlinientherapie), Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sowie von Patienten mit Mammakarzinom zugelassen.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard von 2018. Die aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt. Sie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1 \geq50% Pembrolizumab Monotherapie - PD-L1 unabhängig platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab <p>In Deutschland wird bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie präferenziell Pemetrexed als Drittgenerations-Zytostatikum empfohlen. Ebenfalls zugelassen für die Erstlinientherapie sind Taxane. Eine Alternative zum Lösungsmittel-basierten Paclitaxel (solvent based, sbPaclitaxel) ist Albumin-gebundenes Paclitaxel (<i>nab</i>-Paclitaxel). Hintergrund ist die schlechte Wasserlöslichkeit von Paclitaxel. Sie erfordert die Zugabe von Cremophor als Lösungsmittel. Cremophor hat ein allergenes Potenzial und erfordert nach Fachinformation die gleichzeitige Gabe von Cimetidin oder Ranitidin sowie von Dexamethason. Bei Ranitidin</p> | <p>Der G-BA legt Pembrolizumab als Monotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50% (TPS) fest.</p> <p>In der Gesamtschau hat der G-BA für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese für die Teilpopulation b) um Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ergänzt.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>gibt es derzeit einen Versorgungsengpass, Cimetidin ist mit zahlreichen Arzneimittel-Interaktionen belastet. Dexamethason kann das Immunsystem supprimieren. In der Zulassungsstudie wurden 1.052 Patienten mit bisher nicht systemisch behandeltem NSCLC im Stadium IIIB/IV zu <i>nab</i>-Paclitaxel in wöchentlicher Applikation oder Paclitaxel dreiwöchentlich randomisiert [11]. Als Platinderivat wurde Carboplatin eingesetzt. Hierbei zeigte sich für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Ansprechrate, das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die häufiger unter nabPaclitaxel/Carboplatin auftraten waren Thrombozytopenie (47%) und Anämie (27%). Seltener als unter sbPaclitaxel traten Neuropathie und Neutropenie auf.</p> | |
| | <p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IMpower 130. IMpower 130 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm A Carboplatin + <i>nab</i>-Paclitaxel (wöchentlich) + Atezolizumab - Arm B Carboplatin + Paclitaxel (dreiwöchentlich) + Atezolizumab | <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Daten der laufenden, offenen, randomisierten Phase III-Studie IMpower130 vor. In der Studie IMpower130 wurde Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin mit nab-Paclitaxel + Carboplatin verglichen. Die Studie wird in 131 Zentren in Europa und Nordamerika durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht-plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV, die bislang keine Therapie für das Stadium IV erhalten hatten und einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufwiesen, eingeschlossen. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumorgewebe sowie vom EGFR- und ALK-Status, jedoch mussten diese bei Studieneinschluss bekannt sein. Insgesamt</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>In die Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG ≤ 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Atezolizumab-Arms.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.</p> <p>Grundlage für die Datenschnitte waren die confirmatorische Analyse vom 15. März 2018 und eine exploratorische Analyse vom 4. September 2018.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p> | <p>wurden 723 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin: N = 483; nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin: N = 240).</p> <p>Für die Bewertung des Gesamtüberlebens werden die Daten des 2. Datenschnittes der NEoM-Population herangezogen, welcher im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert wurde.</p> |
| | <p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC und war einer der koprimären Studienendpunkte in IMpower 130. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde in IMpower 130 Atezolizumab + Carboplatin/nab-Paclitaxel gegenüber Carboplatin/nab-Paclitaxel signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,79 verlängert, die mediane Überlebenszeit um 4,7 Monate. In der exploratorischen Analyse vom September 2018 lag der Hazard Ratio bei 0,82, der p-Wert bei 0,0568.</p> <p>Die Unterschiede zugunsten des Atezolizumab-Arms waren unabhängig von der PD-L1-Expression. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig.</p> | <p>In der Studie IMpower130 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 4. September 2018 für die bewertungsrelevante NEoM-Population im Vergleichsarm 13,1 Monate und im Interventionsarm 18,2 Monate (Hazard Ratio (HR): 0,83; 95%-KI [0,66;1,03], p-Wert = 0,096). Der Unterschied ist insgesamt statistisch nicht signifikant.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für den Endpunkt Mortalität ist somit nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| 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) |
|-----------------|---|--|
| | 19,2% der Patienten im Kontrollarm erhielten als Folgetherapie eine Immuntherapie, gegenüber 7,2% der Patienten im Atezolizumab-Arm. | |
| | <p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der koprimären Studienendpunkte. Sie wurde im Atezolizumab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant mit einem HR von 0,75 und einem Median von 0,7 Monaten verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Atezolizumab von 41,0 auf 60,2 signifikant gesteigert.</p> | <p>Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR = 0,79; 95%-KI [0,64; 0,96], p-Wert = 0,0204). Das mediane PFS bei Patienten im Vergleichsarm lag bei 6,5 Monaten und bei Patienten im Interventionsarm bei 7,1 Monaten. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IMpower130 kein statistisch signifikantes Ergebnis bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| 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) |
|-----------------|---|--|
| | | verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung relevanten 2. Datenschnittes vom 4. September 2018 der IMpower130-Studie nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen. |
| | <p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS Skala erfasst. Hier zeigte sich in der Analyse des EORTC QLQ-C30 kein Unterschied, in QLQ-LC13 ein Unterschied zugunsten des Atezolizumab-Arms bei Schmerzen (p=0,0256). In der EQ-5D VAS Skala fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p> | <p>Zur Erfassung der Symptomatik wurden in der Studie IMpower130 die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. Es zeigen sich in keinem der beiden Fragebögen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>In der Studie IMpower130 wurde der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die Responderanalysen auf Basis einer MID von 10 Punkten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower130 die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt, wobei sich für diesen Endpunkt in der NEM-Population</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| 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) |
|-----------------|--|---|
| | | kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte. |
| | <p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Atezolizumab-Arm als im Kontrollarm (85,0 vs. 74,4%, p=0,026) auf. Die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle war mit 2,8% im Atezolizumab-Arm vs 2,3% etwa gleich hoch. Die häufigsten, immunologischen Nebenwirkungen waren (in absteigender Häufigkeit): Exanthem, Hypothyreose, Hepatitis, Pneumonitis, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Kolitis.</p> <p>Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 26,8% im Atezolizumab-Arm etwas höher als im Kontrollarm mit 22,4.</p> | <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR: 1,24; 95%-KI [1,03;1,49]; p = 0,026). Für spezifische UE konnte ausschließlich eine Auswahl von spezifischen UEs für schwere UEs mit CTCAE-Grad 3-4 erfolgen. Hierbei liegt für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) sowie Untersuchungen (SOC), Synkope (PT) und Dyspnoe (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vor.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> |
| | <p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er saldiert die verschiedenen Effekte, allerdings ohne Berücksichtigung der Ansprechrate, des progressionsfreien Überlebens und der Überlebensrate nach 2 Jahren.</p> | Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [12, 13].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab NSCLC, mit <i>nab</i>-Paclitaxel 4 (Datenschnitt vom 15. 3. 2018)</p> | <p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p> |
| | <p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren sind wirksam beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, sowohl bei plattenepithelialer als auch bei nicht-plattenepithelialer Histologie. Bisher zugelassen beim NSCLC sind (in alphabetischer Reihenfolge): Durvalumab, Nivolumab und Pembrolizumab.</p> | <p>Zusammenfassend ist für Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit <i>nab</i>-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber <i>nab</i>-Paclitaxel und Carboplatin nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Atezolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor. Außer beim NSCLC hat es eine Zulassung beim Urothelkarzinom mit PD-L1-Expression ≥ 5 und beim triple-negativen Mammakarzinom mit einer PD-L1-Expression ≥ 1.</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab sind eindeutig. ABCP führt gegenüber BCP zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Dennoch bleiben einige Fragen offen:</p> <p><u>Wahl des Drittgenerationszytostatikum zur Kombination mit Platin</u></p> <p>Die Wahl von <i>nab</i>-Paclitaxel ist eine der möglichen Optionen. <i>Nab</i>-Paclitaxel ist in dieser Indikation zugelassen. Auch in Deutschland wird <i>nab</i>-Paclitaxel bei Patienten mit NSCLC eingesetzt, empfohlen beim nicht-plattenepithelialen NSCLC wird allerdings Pemetrexed als erste Wahl. Nach den vorliegenden Daten ist <i>nab</i>-Paclitaxel in wöchentlicher Dosierung dem dreiwöchentlich gegebenen Paclitaxel äquieffektiv und besser verträglich. Insbesondere treten schwere Neutropenien und Neuropathien im Grad 3/4 seltener auf. Die wöchentliche Gabe erleichtert das Management von Nebenwirkungen. Gegenüber Paclitaxel kann bei der Gabe von <i>nab</i>-Paclitaxel auf die Begleitmedikation mit Ranitidin (Cimetidin) und Dexamethason verzichtet werden.</p> | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><u>Gesamtüberlebenszeit</u></p> <p>Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und nachhaltige Erhöhung der Überlebensrate z. B. nach 2 Jahren sind für die meisten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC die wichtigsten Ziele einer Therapie mit neuen Arzneimitteln.</p> <p>In der ersten Analyse von IMpower 130 wurde die Überlebenszeit durch Atezolizumab signifikant verlängert [10]. In einer im Abstand von 6 Monaten durchgeführten, weiteren Analyse war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant, allerdings lag die Rate der Langzeitüberlebenden nach 2 Jahren deutlich höher als im Kontrollarm.</p> <p>Die bisher vorliegenden Daten zur Folgetherapie zeigen eine Ungleichgewichtigkeit im Einsatz von wirksamer Immuntherapie mit höheren Raten von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Kontrollarm. Diese Folgetherapien können zum Verlust der statistischen Signifikanz in der Überlebenszeitanalyse beigetragen haben. Berechnungen zur mathematischen Korrektur mit einem der anerkannten Modelle fehlen im Dossier.</p> <p>Mit Atezolizumab steht jetzt ein zweiter Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer</p> | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

| 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) |
|-----------------|--|---|
| | Histologie zur Verfügung. Die Wirksamkeit der Kombination von Atezolizumab mit <i>nab</i> -Paclitaxel scheint zum jetzigen Zeitpunkt etwas geringer als andere Immunchemotherapie-Kombinationen zu sein. | |

Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
6. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al.: Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 17:1497-1508, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3)
7. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:2078-2092, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
8. Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E et al.: KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. ASCO 2019 (Abstract 9013). https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_265379.html
9. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288-2301, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
10. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:924-937, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
11. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA et al.: Weekly *nab*-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 30:2055-2062, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.39.5848](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5848)
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)

13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 15. Januar 2020 |
| Stellungnahme zu | Atezolizumab/Tecentriq® |
| Stellungnahme von | AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ist in Deutschland seit dem 03. September 2019 zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht plattenepithelialer Histologie bei Erwachsenen, die keine EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen und kein ALK (anaplastische Lymphoma Kinase)-positives NSCLC haben, zugelassen.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 2.1.2020 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 859).</p> <p>Der Aufteilung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) folgend untersuchte das IQWiG in seiner Nutzenbewertung 2 Fragestellungen:</p> <p>Für Patienten mit einer PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) Expression $\geq 50\%$ legte der pU keine Daten vor und beanspruchte demzufolge keinen Zusatznutzen. Das IQWiG ist diesem Vorgehen gefolgt.</p> <p>Die Bewertung für Patienten mit einer PD-L1 Expression $< 50\%$, wurde auf der Grundlage der direktvergleichenden Studie IMpower130 gegenüber nab-Paclitaxel und Carboplatin vorgenommen. Insgesamt sah das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt.</p> <p>AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG Stellung nehmen, da AbbVie im Anwendungsgebiet des NSCLC forscht. Daher betrifft die Zulassung und die Nutzenbewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet auch AbbVie.</p> | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A19-84, S.62:</p> <p>„Die Operationalisierung des PFS in der Studie IMpower130 stützt sich auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von Patientinnen und Patienten wahrgenommene Symptomatik. Das PFS ist in der vorliegenden Operationalisierung somit nicht patientenrelevant. Der Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für das progressionsfreie Überleben als primären Endpunkt der bewerteten Studie IMpower130 liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier statistisch signifikante Vorteile zum Vorteil von der Atezolizumab vor, und zwar sowohl in der Population der Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen (WT-Population) als auch in der Population der Patienten mit einer näherungsweise PD-L1-Expression [Tumor proportion Score (TPS)] < 50 % ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen (NEoM-Population).</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt nicht ein, da zur Bestimmung nur bildgebende Verfahren verwendet werden und der Endpunkt damit nicht patientenrelevant sei.</p> <p>AbbVie stimmt dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu, dass das progressionsfreie Überleben im vorliegenden Anwendungsgebiet ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt ist, und betont folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beschrieben, bewertet die europäische Arzneimittelagentur (EMA) ein verlängertes PFS als eigenständigen | <p>Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR = 0,79; 95%-KI [0,64; 0,96], p-Wert = 0,0204). Das mediane PFS bei Patienten im Vergleichsarm lag bei 6,5 Monaten und bei Patienten im Interventionsarm bei 7,1 Monaten. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IMpower130 kein statistisch signifikantes Ergebnis bei den</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>patientenrelevanten Endpunkt (1). Die EMA spezifiziert ihre Anforderungen in ihrer "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man", Appendix 1 "Methodological consideration for using progression free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials" und führt anerkannte Kriterien zur Bestimmung einer Progression an, wie die in der IMpower130 Studie von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin im Vergleich mit nab-Paclitaxel und Carboplatin verwendeten Response Criteria In Solid Tumors (RECIST, Version 1.1) (2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zudem erkennt auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) das PFS als patientenrelevanten Endpunkt an, der in der Nutzenbewertung verwendet werden sollte (3). • Der Stellenwert der bildgebenden Verlaufskontrollen, mit deren Hilfe PFS erhoben wird, unter einer laufenden Therapie und auch in den Therapiepausen ist bei NSCLC auch in der deutschen S3-Leitlinie verankert (Abschnitt 8.6.2.5. Verlaufskontrollen) (4). • Ferner wird auch in verschiedenen Studien die Patientenrelevanz des PFS in NSCLC demonstriert. In einer Patientenpräferenzstudie mittels einer Conjoint-Analyse bestätigten Patienten den direkten Nutzen der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einer damit einhergehenden Symptomverbesserung, die auch einen positiven psychologischen Einfluss auf den Patienten hat (5). Zudem konnten die Ergebnisse einer weiteren Analyse zeigen, dass eine durch die Therapie erzielte Stabilisierung der Tumorerkrankung ein patientenrelevantes Ziel der palliativen Tumorthherapie darstellt (6). | <p>Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung relevanten 2. Datenschnittes vom 4. September 2018 der IMpower130-Studie nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.</p> |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Darüber hinaus stellt, wie auch vom pharmazeutischen Unternehmer aufgeführt, das PFS bei NSCLC Patienten ein entscheidendes Kriterium zur Therapieentscheidung dar (7). <p>Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass PFS einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere in der Therapie des metastasierten NSCLL, darstellt und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

| 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. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5 Date: 22 September 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriffsdatum: 07.01.2020].
2. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1 Date: 13 December 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf. [Zugriffsdatum: 08.01.2020].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf. [Zugriffsdatum: 07.01.2020].
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL. Verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> [Zugriffsdatum: 21.11.2019].
5. Bridges JF, Mohamed AF, et al. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung Cancer. 2012;77(1):224-31.
6. de Marinis F, Pereira JR, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-6.
7. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ. 2015;16(6):657-70.

5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 16.01.2020 |
| Stellungnahme zu | Atezolizumab – Tecentriq® (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) |
| Stellungnahme von | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Am 02.01.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®).</p> <p>Atezolizumab ist im neuen Anwendungsgebiet angezeigt in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nichtplatteneithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben (Europäische Kommission, 2019a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zum Ergebnis: „Zusatznutzen nicht belegt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>(Europäische Kommission, 2019b) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2019c) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Atezolizumab.</p> | |
| <p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Atezolizumab einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Europäische Kommission, 2019a).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p> | <p>Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p> | <p>Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p> | <p>Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die</p> | <p>Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1] Europaeische Kommission. 2019a. Atezolizumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm> [Aufgerufen am 16.01.2020].
- [2] Europaeische Kommission. 2019b. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 16.01.2020].
- [3] Europaeische Kommission. 2019c. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm> [Aufgerufen am 16.01.2020].
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2020. IQWiG-Berichte – Nr. 859 Atezolizumab (NSCLC, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495> [Aufgerufen am 16.01.2020].

5.5 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

| | |
|-------------------|---------------------------|
| Datum | 22.01.2020 |
| Stellungnahme zu | Atezolizumab (Tezentriq®) |
| Stellungnahme von | MSD SHARP & DOHME GMBH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|---|--|
| S. 64, Zeile 3 ff. | <p>Anmerkung: Die Ereigniszeitanalysen des EQ-5D VAS werden durch das IQWiG aufgrund fehlender Validität der seitens des pU verwendeten Minimal Important Difference (MID) nicht herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Ereigniszeitanalysen des EQ-5D mit den Responsekriterien von ≥ 10 Punkten in Analogie zu vergangenen Verfahren nach §35a SGB V.</p> <p>Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer legt für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den patientenrelevanten Endpunkt EQ-5D VAS, Auswertungen operationalisiert als Responderanalysen der Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Eine klinisch relevante Verschlechterung definiert er als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert [1].</p> | <p>In der Studie IMpower130 wurde der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor, bei denen eine Veränderung auf der VAS um mindestens 7 oder 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als Response definiert wurde. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der minimal important difference (MID) zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus war die Auswertung des EQ-5D mittels Responderanalysen nicht prädefiniert. Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen</p> |

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) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Diese Analysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da nach Auffassung des IQWiG, die Validität der Responsekriterien nicht gezeigt wird. [2].</p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, international anerkannter, standardisierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des individuellen Gesundheitsstatus [3, 4], welcher in einer Vielzahl von jeweils kulturell angepassten Sprachversionen vorliegt und auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird [5].</p> <p>Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann.</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen [6]. Die EQ-5D VAS wurde auch bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und Auswertungen wie sie in diesem Fall vorliegen standardmäßig berücksichtigt [7-10].</p> | <p>worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.</p> <p>Die Responderanalysen auf Basis einer MID von 10 Punkten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für den Endpunkt Gesundheitszustand ist somit nicht belegt.</p> |

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) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Die durch Pickard et al. [6] identifizierten MIDs stellen die heute beste verfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Aus Sicht von MSD stellt dieser Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Atezolizumab, Modul 4A. Stand 25.09.2019. Zugriff unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3342/2019-09-25_Modul4A_Atezolizumab.pdf
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A18-85. Stand 20.12.2019. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/#nutzenbewertung>
3. Rabin, R. and F. de Charro. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*, 2001. 33(5): p. 337-43.
4. de Boer, A.G., et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Health Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2004(13): p. 311-320.
5. Pickard, A.S., et al. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*, 2007. 25(5): p. 365-84.
6. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*, 2007. 5: p. 70.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). Stand 02.08.2018. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich). Stand 17.11.2017. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf). Stand 05.04.2018. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom). Stand 15.12.2016. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>.

5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 23.01.2020 |
| Stellungnahme zu | Atezolizumab (Tecentriq®) im NSCLC – Nutzenbewertung A19-84 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2019-10-01-D-486 |
| Stellungnahme von | Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Einleitung</p> <p>Seit dem 03.09.2019 ist Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nichtplatteneithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben, zugelassen [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 02.01.2020 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Atezolizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des NSCLC zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Atezolizumab auch B-MS.</p> | |
| <p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p>Stellenwert von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum als Teil der zVT</p> <p>Der G-BA hat den Off-Label-Use von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum beim fortgeschrittenem NSCLC am 18.10.2018 aktualisiert [4]. Dabei wurde die bis dahin bestehende Einschränkung für den Einsatz von Carboplatin, nämlich nur für „Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen“, gestrichen [4,5]. Gemäß dem aktuellen Off-Label-Use-Beschluss hat der</p> | <p>Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl</p> |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Arzt die Auswahl bei der Platin-Komponente (Carbo- oder Cisplatin), was die Gleichwertigkeit von Carbo- und Cisplatin reflektiert [4].</p> <p>Folglich hat der G-BA diesen Zusatz auch bei der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet entfernt [6,7,8] und den aktuellen Off-Label-Use Beschluss zu Carboplatin bei der Bestimmung der zVT zugrunde gelegt: Carboplatin ist gemäß dem Off-Label-Use-Beschluss „verordnungsfähig, wobei sich die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte“ [6,7,8].</p> <p>Carboplatin nimmt nicht nur im fortgeschrittenen NSCLC einen relevanten Stellenwert im Rahmen der Kombinationschemotherapie ein, sondern auch in anderen Therapielinien des NSCLC. Insbesondere in der neoadjuvanten (präoperativen) Therapie des NSCLC wird Carboplatin auch Off-Label eingesetzt, was durch verschiedene Leitlinienempfehlungen untermauert wird: Insbesondere die Leitlinien von DGHO und NCCN empfehlen den patientenindividuellen Einsatz von Cis- oder Carboplatin-haltigen Kombinationschemotherapien [9,10].</p> <p>BMS vertritt daher die Auffassung, dass kontinuierlich eine Überprüfung des Geltungsbereichs des Off-Label-Use von Carboplatin im NSCLC stattfinden sollte: Eine Erweiterung des Geltungsbereiches jenseits des fortgeschrittenen NSCLC auf weitere Therapielinien (insb. die neoadjuvante Behandlung des NSCLC) sollte geprüft werden, um die Auswahl der im jeweiligen Fall geeigneten Platin-Komponente (Cis- oder Carboplatin) durch den Arzt in der Versorgungsrealität adäquat abbilden zu können.</p> | <p>der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® 1.200mg [online]. 09.2019. [Aufgerufen am 10.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>.
2. IQWiG. Atezolizumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Aufgerufen am 10.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3343/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-486.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2019. [Aufgerufen am 10.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>.
4. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie, Aktualisierung; Beschluss vom 18. Oktober 2018. [online]. 10.2018. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3533/2018-10-18_AM-RL-VI_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung_BAnz.pdf.
5. G-BA. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 17.10.2019. [online] 10.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-521/AM-RL-VI-Off-label-2018-10-03.pdf>.
6. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). [online] 01.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf
7. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplatteneithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). [online] 09.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf
8. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, platteneithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel). [online] 09.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf
9. Griesinger F, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand Oktober 2019. [online] 10.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019. [online] 07.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf

5.7 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum | 23.01.2020 |
| Stellungnahme zu | Atezolizumab/ Tecentriq® |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten und Arzneimitteln im Vertrieb und in Entwicklung für PatientInnen mit NSCLC und anderen malignen Erkrankungen möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Atezolizumab (Tecentriq®) in dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet <i>NSCLC, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin</i>, Stellung nehmen.</p> | |
| <p>Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“</p> <p>Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq®) im Anwendungsgebiet <i>Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben</i>, ist auf S. 62 die Einschätzung und Bewertung des Morbiditätsendpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) zu entnehmen.</p> <p>Sanofi-Aventis möchte zu diesem Punkt kritisch anmerken, dass aus klinischer Sicht der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für den Patienten sehr wohl Relevanz aufweist und auch bei der Bewertung des Therapieerfolgs berücksichtigt wird. Der medizinischen Einschätzung steht, die durch das IQWiG vertretene methodische Auffassung entgegen und der G-BA ist bisher diesem Denkansatz gefolgt. Allerdings gibt es im Hinblick auf das Thema „Patientenrelevanz“ innerhalb des G-BA keine einheitliche Einschätzung, wie das Progressionsfreie Überleben zu bewerten sei. Im internationalen Vergleich erscheint die strikte Ablehnung des Morbiditätsendpunktes „Progressionsfreies Überleben“ als Einzelfall.</p> | <p>Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR = 0,79; 95%-KI [0,64; 0,96], p-Wert = 0,0204). Das mediane PFS bei Patienten im Vergleichsarm lag bei 6,5 Monaten und bei Patienten im Interventionsarm bei 7,1 Monaten. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| Die Sanofi-Aventis teilt den Standpunkt des IQWiG nicht. | aus der Studie IMpower130 kein statistisch signifikantes Ergebnis bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung relevanten 2. Datenschnittes vom 4. September 2018 der IMpower130-Studie nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen. |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

| 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

5.8 Stellungnahme des vfa

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 23.01.2020 |
| Stellungnahme zu | Atezolizumab (Tecentiq®) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Atezolizumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für (A) Patienten mit TPS von ≥ 50 % Pembrolizumab als Monotherapie fest. Für (B) Patienten mit TPS < 50 % legt der G-BA Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Fragestellungen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (A) seien keine Daten vorgelegt worden. Der Hersteller hat für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht. Für (B) ergibt sich die Einstufung aus einer Abwägung positiver und negativer Effekte bei der Lebensqualität sowie negativer Effekte bei Nebenwirkungen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der Vorteile bei der</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Mortalität und Morbidität. Diese Ergebnisse wurde jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt.</p> | |
| <p>Statistisch signifikante Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind zu berücksichtigen</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt nach Angaben des Herstellers ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die konfirmatorische Datenanalyse vom 15. März 2018 (WT-Population) vor. Auch für die NEM-Subpopulation zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen mit Korrektur für das Treatment Switching zeigen zudem, dass der Überlebensvorteil noch stärker zugunsten von Atezolizumab ausgeprägt ist.</p> <p>Sowohl die Ergebnisse der Datenanalyse vom 15. März 2018 als auch die Sensitivitätsanalysen werden vom IQWiG in der Bewertung nicht berücksichtigt. Das IQWiG berichtet ausschließlich die Ergebnisse der NEM-Subpopulation zum Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 04.09.2018, bei dem Ergebnis beim numerisch gleichen Trend knapp nicht statistisch signifikant ist. Insgesamt leitet das IQWiG daher keinen Vorteil beim Gesamtüberleben ab.</p> <p>Die Nichtberücksichtigung des Vorteils beim Gesamtüberlebens widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde, die insg. den Mortalitätsvorteil anerkennt und zugleich feststellt, dass die Ergebnisse des Datenschnittes vom 04.09.2018, obgleich nicht statistisch signifikant, in Übereinstimmung mit der Datenanalyse</p> | <p>In der Studie IMpower130 wurden das Gesamtüberleben und das PFS als co-primäre Endpunkte definiert. Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zu dem Zeitpunkt, bei dem 457 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben in der WT-Population stattfanden. Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 15. März 2018 handelt es sich um die präspezifizierte Analyse nach Eintritt von 352 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Der zweite nicht-präspezifizierte Datenschnitt vom 4. September 2018 wurde durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) gefordert und beinhaltet ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben.</p> <p>Für die Bewertung des Gesamtüberlebens werden die Daten des 2. Datenschnittes der NEM-Population herangezogen, welcher im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert wurde.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>vom 15. März 2018 sind. Die statistisch signifikanten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie die Sensitivitätsanalysen mit Korrektur für das Treatment Switching sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> | |
| <p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als Endpunkt der bewerteten Zulassungsstudie IMpower130 liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier große statistisch signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus, weil PFS im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen</p> | <p>Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR = 0,79; 95%-KI [0,64; 0,96], p-Wert = 0,0204). Das mediane PFS bei Patienten im Vergleichsarm lag bei 6,5 Monaten und bei Patienten im Interventionsarm bei 7,1 Monaten. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IMpower130 kein statistisch signifikantes Ergebnis bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.</p> | <p>einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung relevanten 2. Datenschnittes vom 4. September 2018 der IMpower130-Studie nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.</p> |

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Atezolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2020
von 12.00 Uhr bis 12.41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.:**

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Frau Urbisch

Herr Dr. Zehendner

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

Herr Prof. Dr. Huber

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Oehler

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Bleibler

Herr Dr. Buhck

Herr Dr. Knoerzer

Frau Dr. Wagle

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Kurucz

Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann können wir weitermachen. Die Präliminarien wie eben. Diese wiederholen wir. Herzlich willkommen im Unterausschuss Atezolizumab, jetzt Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC. Stellungnahmen haben abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Roche Pharma, die DGHO, die DGP, die AIO, AbbVie Deutschland GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Sanofi-Aventis und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir begrüßen für den pharmazeutischen Unternehmer wieder Herrn Dr. Bleibler, Herrn Dr. Buhck, Herrn Dr. Knoerzer und Frau Dr. Wagle, für die DGHO begrüßen wir wieder Herrn Prof. Wörmann. Prof. Huber ist nicht da. Er steht hier noch, ist aber nicht da.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Den hatten wir eben schon herausgestrichen! – Er drückt sich nicht nur vor einer Anhörung!
– Heiterkeit)

Jetzt müssten wir da haben Frau Dr. Kurucz und Frau Zietze von Sanofi, jawohl, und die Herren Rasch und Werner vom vfa und Frau Oehler von MSD.

Dann würde ich auch jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz einzuführen. Sie machen das wieder, Frau Wagle? – Bitte schön.

Frau Dr. Wagle (Roche): Wir freuen uns nun auf die hoffentlich länger andauernde Diskussion eines weiteren Therapieregimes mit Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. In aller Kürze möchte ich noch einmal zusammenfassen, dass trotz vieler neuer Entwicklungen die Sterblichkeitsrate beim NSCLC weiterhin hoch ist. Die Patienten sind aufgrund der Komplexität der Erkrankung sehr heterogen, und für die behandelnden Ärzte ist es wichtig, viele verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl zu haben. Atezolizumab ist ein seit 2017 zugelassener PD-L1 Antikörper. Die Immuntherapie bietet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie synergistische Effekte und verbessert so insgesamt das Therapieansprechen.

In der jetzigen Anhörung steht die Bewertung der Dreifachkombination Atezolizumab mit Carboplatin und nab-Paclitaxel an. Auch hier fordern wir nur in der Population der PD-L1 Nicht-Hochexprimierer einen Zusatznutzen – das vorab. Als Grundlage der Nutzenbewertung liegt eine randomisierte Phase-III-Studie vor mit direktem Vergleich der Dreifachkombi Atezolizumab mit Carboplatin und nab-Pac gegenüber Carboplatin und nab-Pac alleine. Hier zeigte sich eine klinisch relevante und signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 4,7 Monaten im Median auf knapp 19 Monate gegenüber dem Kontrollarm. Das übersetzt sich in eine signifikante Reduktion des Sterberisikos von 21 Prozent. Weiter wurden das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen signifikant verbessert.

Im Gegensatz zum IQWiG beziehen wir uns, wie im Dossier dargestellt, auf den ersten Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens. Das Ziel einer klinischen Studie ist es, eine vorher definierte Hypothese zu bestätigen. Die Regel, wann eine Hypothese als bestätigt gilt, wird vorab im Protokoll und im statistischen Analyseplan definiert. Bei der vorliegenden Studie wurden die vorab definierte notwendige Ereigniszahl und das vorab definierte Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes erreicht. Somit ist er gemäß Analyseplan der konformatorische und damit der relevante Datenschnitt. Bei erfolgreicher Überprüfung der Hypothese zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes rückt laut Analyseplan

der zweite Datenschnitt in den Rang einer Follow-up-Analyse. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz haben wir ihn im Dossier ergänzend dargestellt. Der zweite Datenschnitt zeigt trotz Therapiewechsler und Switch auf andere Immuntherapien weiterhin einen stabilen OS-Vorteil.

Insgesamt sehen wir deshalb in der Gesamtschau auch für die Dreifachkombination einen beträchtlichen Zusatznutzen und freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich frage sofort einmal: Erster Datenschnitt, zweiter Datenschnitt. Das IQWiG hat auf den zweiten Datenschnitt abgestellt. Sie sagen, der erste Datenschnitt war präspezifiziert. Herr Vervölgyi, wie haben Sie das gesehen?

Herr Dr. Vervölgyi: In der Tat ist der erste Datenschnitt präspezifiziert. Der zweite Datenschnitt kam nach unserer Information aufgrund des Zulassungsverfahrens durch die EMA; die hatte den angefordert. Es kann durchaus vorkommen, dass so etwas gemacht wird. In der Regel ist es so, dass wir in unserer Nutzenbewertung maßgeblich die Datenschnitte heranziehen, die die meisten Informationen bieten. Das ist in dem Fall der zweite Datenschnitt. Aus unserer Sicht gibt es keinen Grund, den nicht zu nehmen. Vielmehr muss man sagen, dass den auch die EMA genommen hat. Wenn man sich den EPAR genau durchliest, steht darin, dass die den durchaus berücksichtigen, auch auf die nicht statistisch signifikanten Unterschiede eingehen, die Studie trotzdem als positiv bewerten, weil der andere koprimäre Endpunkt und das PFS immer noch signifikant sind.

Also, zusammengefasst: Aus unserer Sicht gibt es keine Gründe, warum man die nicht nehmen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das sehen wir naturgemäß etwas anders. Wir hatten schon mehrere Verfahren, bei denen wir gesagt haben, dass wir eine Studie planen und wie wir sie planen. Das ist ein hohes Gut, das sollten wir nicht einfach aufgeben. Herr Vervölgyi, Sie haben selber gesagt, es war der konformatorische Datenschnitt. Aus unserer Sicht ist es so: Dieser Follow-up-Datenschnitt – und da komme ich zum zweiten Datenschnitt –, ist nicht gekommen, weil die EMA ihn angefordert hat, sondern weil er sich über die Ereigniszahl ergeben hat. Wir haben den nachgeliefert. Die EMA hat unter Würdigung dieses Ergebnisses gesagt, ja, das ist uns immer noch gut genug. Die schauen auch nicht nur auf das Konfidenzintervall, sondern auf den Punktschätzer, der immer noch sehr, sehr gut ist. Ich möchte nochmals sagen: Der OS-Verteiler – – Wir haben auch eine Sensitivitätsanalyse beigelegt. Was würde passieren, wenn wir korrigieren würden für diese Patienten, die früh wechseln und dann lang auf dem Verum-Arm sind? Wenn wir das machen, wird das Ergebnis sogar noch deutlicher. Also, aus unserer Sicht ist a) diese Planung ein hohes Gut und b) ein sehr stabiles Ergebnis.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Für die Planung der Studie ist sicherlich für die Hypothese und vor allen Dingen für die Fragestellung relevant: Ist die Wirksamkeit für die Zulassung belegt? Ich glaube, dass es für die Nutzenbewertung maßgeblich darum gehen sollte, was die aussagekräftigsten Daten sind. Einen Grund, warum man einen nachgeschalteten Datenschnitt nicht nehmen

könnte, wäre zum Beispiel, weil man von ergebnisgesteuerter Berichterstattung etc. ausgeht. Das ist hier aber nicht der Fall. Wir haben eigentlich einen genauso wenig verzerrten Datenschnitt wie die konformatorische Analyse. Es hat den Vorteil, dass die Patienten noch ein halbes Jahr länger beobachtet worden sind.

Zu dem zweiten Punkt, den Sie gerade genannt hatten, nämlich die Adjustierung für die Folgetherapie oder dass die Patienten auf den Verum-Arm gewechselt sind, ist nicht wahr, sondern die Patienten sind aus der Dreifachkombi in diesem Fall auf eine Atezolizumab-Monotherapie gewechselt, was eine durchaus zugelassene und auch empfohlene Therapieoption in der Zweitlinie beim NSCLC darstellt. Also, es ist tatsächlich nicht so, dass sie auf den Verum-Arm gewechselt wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Es ist aber schon so, dass die Patienten auf eine im Protokoll präspezifizierte weitere Therapie gewechselt haben. Das war der Punkt, den ich versucht habe, zu machen; vielleicht habe ich den unglücklich ausgedrückt. Zum Zweiten ist es so: Je mehr Patienten wechseln, eben 40 Prozent, und je länger die dann in dem Wechselarm sind, desto eher gleichen sich die Ergebnisse wieder an. Wir würden in dem Fall, den Sie gerade beschreiben, Herr Vervölgyi, hier eigentlich besprechen, wenn Sie so möchten, eine frühe versus eine späte Gabe von Atezolizumab, weil wir eigentlich in First- und Secondline sind. Das ist das, was wir jetzt nicht befürworten. Ich hatte noch einen zweiten Punkt, der ist mir aber entfallen; sorry.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube, dass das genau die Frage ist, nämlich: Welchen Vorteil bietet Atezolizumab in der Dreifachkombination in der Erstlinie vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen? Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind nun mal in der Zweitlinie verschiedene zugelassene PD-L1-Inhibitoren inklusive Atezolizumab in der Monotherapie. Von daher ist mir nicht klar, inwiefern das Ergebnis, das aus dem zweiten Datenschnitt folgt, in irgendeiner Weise nicht richtig sein sollte. Eigentlich betrachten wir genau die Frage mit dem zweiten Datenschnitt, die, glaube ich, auch in der Versorgung auftritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Jetzt ist mir der Punkt, den ich vorher machen wollte, wieder eingefallen; sorry. – Es ging darum, wenn wir Ihr Argument, Herr Vervölgyi, zu Ende denken, dann gibt es keinen Zeitpunkt, an dem wir diese Studie bewerten können; weil immer wieder neue Informationen kommen, und die Frage ist: Wann ist denn der Zeitpunkt, an dem wir es bewerten können? Wir müssen uns an dem orientieren, was die Basis der Zulassung war. Das ist der Grund, warum wir diesen ersten Datenschnitt für so relevant halten. Das Schöne für uns ist – – Noch mal: Es ist eigentlich nicht überraschend, wenn Sie eine so hohe Anzahl an Patienten haben, die wechseln, dass sich dieser OS-Effekt, der immer noch stabil bleibt – – Also vom Punktschätzer her ist der weitgehend stabil, es wird nur das Konfidenzintervall etwas weiter. Das muss uns nicht wundern, weil, wie gesagt, das Ergebnis da verwässert. Aber das ist nicht die Fragestellung, die wir verhandeln, sondern hier geht es um den Wert von Atezolizumab in der Firstline.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber würde ich dann nicht erwarten, dass sich auch der Punktschätzer ändert, wenn Sie sagen, das Ergebnis verwässert? Das heißt doch, dass der Unterschied zwischen Atezolizumab und der Vergleichstherapie kleiner wird. Dann würde ich auch erwarten, dass sich die Punktschätzung ändert, oder nicht? Wenn Sie das so sagen: Der Punktschätzer bleibt auf der gleichen Stelle, ist das doch nur noch ein Powerproblem.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Irgendwann, wenn die Anteile groß genug werden, würde sich der Punktschätzer auch verändern müssen, das ist korrekt. Aber aktuell ist der Anteil derer, die das Ergebnis treiben, eben so gering, dass es sich vor allem im Konfidenzintervall als in der Varianz widerspiegelt.

Ich würde an der Stelle nicht aus Faulheit, aber nicht viel tiefer in die Methodik hinein wollen, es sei denn, Sie bestehen darauf. Ich weiß nicht, ob es der Wahrheitsfindung hilft.

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

Herr Dr. Jantschak: Herr Knoerzer, ich habe auch eine Rückfrage. Sie hatten die Frage in den Raum gestellt, was im Prinzip für den Zulassungsprozess und die Zulassung relevant war. Nun hatte ich im EPAR die Aussage der EMA gefunden, dass die Studie als positiv angesehen wurde, weil mindestens der koprimäre Endpunkt positiv war. Das heißt die EMA hat sich auch auf den PFS-Vorteil bezogen und nicht unbedingt auf den OS-Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bleibler.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Es war so: Wir haben im Prinzip bei der im EPAR im Endeffekt – – Die letzte Aussage, die die EMA trifft, bezieht sich, wie ich hier vorliegen habe, auf OS und PFS. Die sagen, die Patienten profitieren hinsichtlich OS und PFS. Dementsprechend haben sie beide Datenschnitte gewertet und geschlussfolgert, dass die Kombination Überlebensvorteil bietet. Das wäre unsere Interpretation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Natürlich hat die EMA dazu noch den zweiten Datenschnitt angefordert, hat beide angeschaut und insgesamt in die Bewertung einfließen lassen. Für uns ist nun einmal wichtig, dass für die Nutzenbewertung der erste Datenschnitt der relevantere ist, weil im Protokoll eben Therapiewechsel und Switch auf andere Immuntherapien erlaubt sind. Je später ich schaue, desto länger sind dann die Wechsler bzw. Switcher auf der anderen Therapie. Das heißt, die initiale Fragestellung der Dreifachkombi, der Zugabe von Atezolizumab versus eben Nichtzugabe lässt sich möglichst früh beantworten, und das war der konformatorische Datenschnitt. Das wurde auch bestätigt nach Prüfplan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wagle. – Dann habe ich noch eine Frage.

IQWiG hat in seiner Dossierbewertung kritisiert, dass die vorgelegten Daten zu den schwerwiegenden UEs und immunvermittelten UEs aufgrund der Zensierung zum Zeitpunkt des Wechsels auf die Monotherapie nicht verwertbar waren. Sie haben in Ihrer Stellungnahme

jetzt keine entsprechenden Auswertungen eingereicht. Können Sie uns dazu vielleicht ein paar Takte sagen? – Wer macht das? Herr Bleibler.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Sie beziehen sich jetzt auf die ITT-Analysen, die nicht – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Genau. Ich denke, da wird Ihnen Herr Knoerzer statistisch weiterhelfen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich hatte nicht verstanden, dass das in Richtung ITT zielt, tut mir leid. – Wir haben versucht, in unserer Antwort oder in unserer Stellungnahme zu schreiben, warum wir die ITT-Analyse für nicht geeignet halten, um diese Fragestellung zu adressieren. Zum einen ist es so: Wenn es Therapiewechsler gibt, wird die Analyse immer schwierig. Ich glaube, da sind wir uns alle einig. Wir haben die Analyse, die man Neudeutsch as treated nennt, also so, wie behandelt und nicht wie randomisiert wurde, aus mehreren Gründen vorgezogen. Der erste Grund ist: Die ganz großen statistischen Guidelines, wie zum Beispiel die E9, formulieren das auch. Das Zweite ist, dass, wenn Sie as treated anschauen, wird wieder nicht mehr die Frage – – Entschuldigung, wenn Sie ITT anschauen, dann wird wieder nicht mehr die Fragestellung der Studie betrachtet. Am Schluss ist es noch so: Wenn Sie diese as treated-, also so, wie behandelt wird, Fragestellung anschauen, dann ist das so: Wir schauen eine Dreifachkombi gegen eine Zweifachgabe an. Wir würden also erwarten, dass es mehr unerwünschte Nebenwirkungen gibt. Jetzt ist es so, dieses as treated macht diesen Unterschied umso deutlicher. Das wollen wir deshalb in der Wirksamkeit nicht haben, weil das den Effekt künstlich aufbläht, während es in der Sicherheit einen auch kleinen Effekt sehr deutlich machen würde. Aus unserer Sicht ist es sehr pointiert, würde auf ein unerwünschtes Profil der Nebenwirkungen unter Atezolizumab hinweisen. Ich weiß nicht, ob das zu technisch war.

Stellen Sie es sich so vor: Die Patienten, die wechseln, bekommen nach Chemo auch noch Atezolizumab. Sie bekommen also die Nebenwirkungen von Atezolizumab bei der ITT-Analyse auch noch mit eingemengt, und so verwässert sich ein eventuell größerer Nachteil. Wenn Sie das auseinanderdividieren, sehen Sie die Dreifachgabe versus die Zweifachgabe sehr viel klarer. Noch einmal: Bei der Wirksamkeit würden wir das nicht wollen, weil es den Effekt zu groß macht, während wir bei der Safety, wo wir einen negativen Effekt erwarten, einen möglichst großen Unterschied sehen wollen, um nicht irgendetwas zugunsten des Produktes zu claimen.

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

Herr Dr. Hastedt: Ich habe noch einen anderen Themenbereich. Ich bin etwas ratlos bezüglich Ihrer Abgrenzung der beiden Patientengruppen im Dossier. Dazu würde ich gerne zwei Fragen stellen, die im Zusammenhang stehen. Zum einen: Wenn man ein PD-L1-Testergebnis mit hoher Expression auf den Immunzellen hat, also IC3, und eine geringe oder keine messbare Expression auf den Tumorzellen sieht, kann man dann Pembrolizumab mono, was zVT in der Gruppe der Hochexprimierer ist, zulassungskonform einsetzen? Und: Wie läuft das in der Praxis? Daran anschließend: Wir haben Daten aus der Zweitlinie von Atezolizumab

zu diesem Essay. Da war es so, dass praktisch kein Patient eine hohe Expression auf Tumorzellen hatte, wenn er IC3 getestet wurde. Ich habe nicht verstanden, warum von Ihnen die Klassifikation als IC3 als Annäherung an ein TPS von ≥ 50 Prozent gesehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche): Die stärkere Berücksichtigung der Immunzellen ist dem verwendeten Testessay geschuldet, das Tumorzellen etwas weniger kräftig und dafür Immunzellen kräftig anfärbt. Deshalb kann man die Klassifizierungsmethode nicht einfach von einem Antikörper auf den anderen eins zu eins übertragen. Wir wissen aber aus Replikationsstudien, dass das Kriterium TPS über 50 Prozent und unser Kriterium IC3 oder TC3 weitgehend übereinstimmt. Das sieht das IQWiG auch in der Bewertung so. Was den Einsatz von Testverfahren in der Praxis angeht, dazu kann ich naturgemäß nicht viel beitragen, das könnte vielleicht Herr Wörmann beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann ergänzend, dann Herr Hastedt noch einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wiederhole ein wenig die Diskussion, die wir zuletzt am intensivsten beim Urothelkarzinom geführt haben, wo wir das Problem hatten, dass aufgrund unterschiedlicher Tests unterschiedliche Schwellenwerte von 5 und 10 Prozent eingezogen worden waren. Wir richten uns in der Klinik nach den Zulassungen und wie der Test eingesetzt wurde. Da gibt es welche, die über den gesamten Score-Bericht hinweggehen und entsprechend der Zulassung nur die immunreaktiven Zellen berücksichtigen. Sie möchten, dass wir davon auf Kassenseite abweichen?

Herr Dr. Hastedt: Nein, ich wollte nicht suggerieren, dass sie davon abweichen sollen. Das Problem war, dass ich nicht erkennen kann, inwiefern die hohe Expression auf den Immunzellen eine Annäherung an die hohe Expression auf Tumorzellen sein soll, weil wir aus den Daten in der Zweitlinie gesehen haben, dass eigentlich sogar das Gegenteil der Fall ist. Da war es so: Wenn die Patienten auf den Immunzellen eine hohe Expression hatten, dann hatten sie keine hohe Expression auf den Tumorzellen. Hier geht es darum, eine Annäherung an den TPS ≥ 50 Prozent zu finden. Diese Frage ist meiner Ansicht nach immer noch offen.

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

Herr Dr. Buhck (Roche): Vielleicht habe ich mich eben nicht klar genug ausgedrückt. Sie können natürlich von einem Test – – Der eine Test färbt die Tumorzellen stärker, färbt Immunzellen überhaupt nicht, und der andere Test färbt die Tumorzellen etwas schwächer, färbt dafür die Immunzellen stark. Das heißt, Sie können nicht einfach den einen Test für die Klassifikation verwenden, die für den anderen Test vorgesehen ist. Es gibt aber eine Ringstudie namens „Blueprint“, in der für die Erstlinie maßgeblich für dieses Verfahren geprüft worden ist, inwieweit die verschiedenen Klassifikationssysteme mit dem ihnen zugeordneten Antikörpern und Testplattformen Ergebnisse liefern, die vergleichbar werden bzw. zueinander übertragbar sind, und das ist weitestgehend der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Also, mir ist es leider immer noch nicht klargeworden. Sie haben nach TC3 versus den Rest auch stratifiziert randomisiert in der Studie. TC3 ist Tumorzelle pro Fläche, also relativ ähnlich wie der TPS definiert, wo wir den ausgezählten Anteil an Tumorzellen haben, und – ich wiederhole es noch mal – wir hatten bei der Zweitlinie Daten, die gezeigt haben, dass IC3 eigentlich bedeutet, dass wir im Regelfall keine hohe Expression auf Tumorzellen haben. Deshalb ist mir immer noch nicht klar, inwiefern man hier eine besonders gute Annäherung schaffen möchte, indem man die Patienten, die IC3 getestet wurden, in die Gruppe der Hochexprimierer einsortiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bleibler.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Uns ist das Problem dieser Annäherung bewusst und bekannt; das haben wir im Dossier auch beschrieben. Es war auch so, dass wir das analysiert und gesagt haben, ob jetzt TC3 oder IC3, wir liegen immer unter 20 Prozent, und dementsprechend haben wir im Dossier gesagt, wir würden gerne für die Niedrig-, nicht Hochexprimierer, die Daten in der Gesamtpopulation heranziehen, um ein wenig Klarheit hineinzubringen. Wir haben die Daten nach bestem Wissen auch für die NEMO dargestellt, diese Population der nicht Hochexprimierer, und die sind annäherungsweise eben diese TC3/IC3-Patienten.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zu dem, was Sie eben gesagt haben, Herr Knoerzer, zu den UE-Daten. Das ist mir noch nicht ganz klargeworden. Sie haben gesagt: Was Sie in der Studie gemacht haben, war, dass Sie bei Behandlungswechsel auf die Atezolizumab-Monotherapie zensiert haben. Das bedeutet aber, dass die Patienten in der Auswertung, wenn man eine ITT-Auswertung machen würde, trotzdem in ihrem ursprünglich zugewiesenen Arm blieben. Das heißt, die Atezolizumab-Nebenwirkungen, die nach Wechsel auftreten, würden trotzdem im Vergleichsarm gezählt werden. Mir ist nicht ganz klar, wie das zu einer Überschätzung des Schadens kommt. Das müssten Sie noch einmal erklären, das ist mir nicht klargeworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Mein Punkt war: Wenn ich die ITT-Analyse machen würde, dann würden die Patienten, die wechseln, ihre, wenn man so möchte, Atezolizumab-bedingten unerwünschten Ereignisse mit in die Analyse nehmen und würden in dem Vergleichsarm mit ausgewertet. Dann würde ich den Unterschied in den Verträglichkeitsprofilen zwischen dem Verum-Arm und dem Vergleichsarm kleiner machen, welcher hier wie da Atezolizumab-AEs oder unerwünschte Ereignisse hätte. Der Grund, warum die Guidelines das so vorschlagen, der Grund, warum wir es auch so gemacht haben, ist, dass es ein sehr konservatives Vorgehen ist, das wir gewählt haben im Sinne von: Die kleinsten Unterschiede werden durch die As-treated-Analysen sehr sichtbar. Das ist für die Safety aus unserer Sicht akzeptabel, weil wir von einem Mehr an unerwünschten Ereignissen ausgehen. Noch mal: Für die Wirksamkeit wäre das genau der Weg, den man nicht gehen würde, weil wir dann den Effekt überschätzen würden. Das war der Punkt, den ich versucht hatte, zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Sie haben gerade gesagt, dass die Guidelines, also die ICR9, die mittlerweile sehr alt ist, die As-treated-Auswertungen bevorzugen. Mittlerweile sind auch die Zulassungsbehörden ein wenig geschwenkt, dass sie sagen, dass eine Nachbeobachtung von unerwünschten Ereignissen nach Behandlungswechsel durchaus sinnvoll ist – und nichts anderes wäre das hier. Es wäre einfach nur die komplette Nachbeobachtung von 90 Tagen auszunutzen. Das ist genau das, was wir in der Dossierbewertung gesagt haben. Die Frage, die ich dazu hätte, wäre: Sind überhaupt noch viele Ereignisse dazu gekommen? Hat es einen maßgeblichen Einfluss? Darauf sind Sie in der Stellungnahme nicht eingegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das war eine zweigeteilte Frage, Herr Vervölgyi. Ich werde versuchen, beide zu beantworten. – Das Wichtigste ist mir, darzustellen, dass wir im Dossier nichts unterschlagen haben. Wir haben die Patienten, die im Verum-Arm waren, im Vergleich zu denen, die im Vergleichsarm waren, dargestellt und haben eine eigene Kohorte dargestellt, die die Wechsler darstellen. So ist quasi alles verfügbar. Wie es jetzt tatsächlich ist, ob das einen großen Einfluss hatte, haben wir nicht geprüft, weil wir auf die Schnelle an die Daten nicht herangekommen sind.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber es wäre doch durchaus relevant, das zu wissen. Deshalb will ich noch einmal auf meinen Punkt von eben zurückzukommen. Es wäre relevant, zu wissen, ob das einen großen Einfluss hat und wie die Ergebnisse wären. Wir haben nicht umsonst gesagt, dass wir die Daten in der Form als nicht verwertbar ansehen würden, und dass es natürlich einen Stellenwert hat, gerade in dieser Bewertung die anderen Auswertungen und Ergebnisse zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also, noch mal: Die ICR9 ist schon sehr alt, das ist korrekt. Gleichzeitig könnte man sagen, sie hat sich offensichtlich bewährt, sonst hätte sie nicht so lange überlebt. Wir können versuchen, zu schauen, ob wir diese Analysen herbekommen, aber wichtig ist mir zu sagen: Wir halten es nicht für das richtige Vorgehen. Ich kann auch sagen: Sie haben von Roche noch in keinem Dossier diese Analysen bekommen. Wir halten es nicht für richtig; wir können aber versuchen, ob wir die Daten kurzfristig bekommen könnten.

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

Herr Dr. Hastedt: Ich muss doch noch mal auf die vorherige Problematik zurückkommen, weil meine Frage, warum IC3 als Annäherung an TPS \geq 50 Prozent gesehen werden sollten, meiner Ansicht nach immer noch nicht beantwortet ist. Ich frage vielleicht einmal anders nach, vielleicht Herrn Wörmann und etwas praxisorientiert: Wenn ein Patient IC3 getestet wird, kann man dann zulassungskonform Pembrolizumab mono einsetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir richten uns da wirklich strikt nach der Zulassung. Ich muss allerdings noch mal einwenden: Für uns ist diese Pembrolizumab-Monotherapie zurzeit nicht mehr der Standard, den wir bei den Hochexprimierern einsetzen werden. Das ist schon bei der Anhörung für die nicht plattenepitheliale NSCLC hier gesagt worden. Die erste Studie

damals, 2015 von Reck publiziert, zeigte einen Vorteil für die Monotherapie, aber es war nur mono gegen Chemo, und es war nicht Immuncheckpoint plus Chemo versus Chemotherapie. Das heißt, unser derzeitiger Standard bei den meisten Patienten ist, dass wir, egal, ob 51 oder 49 Prozent, eine Kombination von Immuncheckpoint- und Chemotherapie einsetzen. Das wäre in diesem Falle dann Pembrolizumab. Wir erwarten von Pathologen, dass sie uns das so als Zahl geben. Wir wissen aber auch, dass dieses Kriterium 50 Prozent ein biologisches Kontinuum unterbricht. Ich verstehe Ihren Punkt, dass Sie das so exakt sehen wollen. Ich glaube, wir müssen kritisch sagen, dass wir uns nicht ganz so exakt verhalten. Ist das korrekt? Wir bekommen natürlich die Auswertung, und ich kann Ihnen Ihre Frage nicht für alle Pathologien genau beantworten. Aber von unserer Seite aus ist die Vergleichstherapie auch für die hohen Expressierer Chemo plus Pembrolizumab. Jetzt sind Sie nicht glücklich, weil Sie nicht alle Pathologien beantwortet haben. Das kann ich aber auch nicht.

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

Herr Dr. Hastedt: Danke für die Antwort. So ganz ging es mir nicht darum, sondern tatsächlich darum, ob man Pembrolizumab in der Monotherapie einsetzen kann, wenn ein Patient IC3 getestet wird. Dafür gibt es meiner Ansicht nach keinen Anhaltspunkt in der Fachinfo oder der Zulassung. Ich würde Sie bitten, dazu noch einmal auszuführen. Das ist derzeit nun einmal die zVT in der Patientengruppe mit der hohen PD-L1-Expression; deshalb ist das schon eine wichtige Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden von der Pathologie den Score haben wollen.

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

Herr Dr. Köhler: Ich habe eine Frage an den Kliniker. Wie sehen Sie die Lebensqualität unter der Dreifach- im Vergleich zur Vierfachkombi?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Frage gehört in die vorherige Anhörung. Die Studie, die wir vorhin nicht so ausführlich diskutiert haben, war eigentlich eine dreiarmige Studie. Ganz optimalerweise hätten wir uns vorgestellt, dass alle drei Arme so diskutiert werden. Also, es ist diskutiert ACP, CP ist etwas Platinhaltiges plus Chemotherapie, und dann war Atezolizumab in einem Arm. Es gibt einen BCP-Arm mit B-Patienten, einen dritten Arm mit AB, also die Vierfachkombination. Wir sehen, wie eben schon ausgeführt, dass Bevacizumab ein eigenes Nebenwirkungsspektrum hat. Das ist vor allem die Hypertonie; insofern gibt es mehr Nebenwirkungen. Aber die Frage, die Sie haben, exakt zu beantworten, ist, wenn man die Arme direkt gegenüberstellt, ACP gegen ABCP. Das müssen wir direkt, glaube ich, dem Pharmaunternehmer zurückspielen. Wir gehen grundsätzlich davon aus, dass es eine stärkere Belastung ist, und in welchem Ausmaß das ist, ist im Dossier nicht so dargestellt, weil man sich auf zwei Arme fokussiert hat und auch bei der EMA-Zulassung auf zwei Arme fokussiert hat. Aus wissenschaftlicher Sicht wäre die Dreifachdarstellung erforderlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Huber ergänzend? – Nein. Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Gegenstand der vorherigen Anhörung war der Vergleich der Arme B versus C in der Studie IMpower150. Gerne können wir zu einem anderen Zeitpunkt, weil ich glaube, das ist nicht Gegenstand des Verfahrens heute, die Daten des Armes A diskutieren und anschauen. Die Interimsanalysen sind schon publiziert, und wir erwarten auch die finalen Publikationen zeitnah. Von daher ist das eine interessante Fragestellung, die wir vonseiten unseres Unternehmens weiter bearbeiten und publizieren.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, die Problematik bezüglich des Testens und den IC-Status betreffend. In der Population, die Sie als für die Nutzenbewertung relevant definiert haben, waren die TC0 bis 2 und IC0 bis 2 drin. Das sehe ich richtig? – Okay. In der anderen Gruppe waren dann TC3 und IC3. Das heißt, es ist sozusagen das Problem, dass möglicherweise einige Daten von Patienten, die noch in die erste Gruppe hineingehört hätten, nicht dort hineinsortiert wurden. Da ist tatsächlich die Frage: Wie viele Patienten sind das überhaupt? Wie viele Patienten in der Studie waren tatsächlich nur IC3?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Bleibler.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Wie gesagt, wir sind mit diesen zwei Tests konfrontiert und haben die Zulassung unabhängig vom PD-L1-Status. Wir haben versucht, im Dossier die beste Annäherung zu machen, und gesagt, wir nehmen TC3/IC3 aus den Gründen, die Herr Buhck schon genannt hat, und da waren wir bei etwa 19 Prozent. Wenn man sich nur TC3 anschaut – ich bin mir nicht 100-prozentig sicher – sind es, glaube ich, 16 Prozent, also eine relativ geringe Anzahl. Wir haben auch geschrieben, dass wir sehen, wir sind jeweils unter 20 Prozent, dass wir auf die Gesamtpopulation claimen, wo wir auch einen OS-Vorteil sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Also sozusagen ungefähr im einstelligen Prozentbereich, 3 Prozent ungefähr sind nur IC3? – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fürs Protokoll: Roche Pharma hat genickt. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Noch eine Frage an Herrn Wörmann, und zwar zur Pemetrexed-Erhaltungstherapie. Welchen Stellenwert hat die in der Versorgung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Pemetrexed-Erhaltungstherapie gehört zum Standard beim Nicht-Plattenepithelkarzinom. Die Frage, auf die Sie, glaube ich, hinaus wollen, ist die Frage: Hilft uns dieser Vergleichsarm hier, Carboplatin/nab-Paclitaxel? Wir haben schon zugelassene Indikationen. Das Problem mit Pemetrexed ist die Hämatotoxizität. Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, die eine schwere hämatologische Toxizität haben, obwohl sie ausreichend Vitamin B12- und Folsäure-substituiert sind, und wir haben eine kleine Gruppe von Patienten, die auf Pemetrexed schon in der Primärtherapie allergisch reagieren, und dann kann man keine Erhaltungstherapie machen. Die Frage ist: Wofür brauchen wir das

überhaupt? Es ist natürlich für uns hilfreich, eine Kombination zu haben, Immuncheckpoint-Inhibitor mit einer zugelassenen zusätzlichen Zytostatika-Therapie. Platin-Backbone ist stabil, und das ist der Vorteil, dass wir in diesem Fall mit nab-Paclitaxel eine Zulassung haben. Wir hätten uns auch über eine Kombination mit nur einem Taxan oder mit Gemcitabine gefreut. Jetzt ist nab-Paclitaxel genutzt worden. Aber wir haben eine Gruppe von Patienten, die wir in dieser Indikation nicht mit Pemetrexed behandeln können. Es gibt aber noch eine kleine Gruppe bei Leberinsuffizienz, so steht es, glaube ich, auch in der Fachinformation, und bei Niereninsuffizienz, aber klinisch ist die Gruppe der hämatotoxisch belasteten Patienten die größere.

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

Herr Dr. Jantschak: Herr Wörmann, meine Frage zielte speziell auf den Vergleichsarm ab. Das heißt, wie etabliert ist dieser Switch in der Versorgung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mit Switch meinen Sie zu Atezolizumab bei Progression?

Herr Dr. Jantschak: Pemetrexed zur Erhaltungstherapie.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nach nab-Paclitaxel?

Herr Dr. Jantschak: Genau.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Machen wir nicht. Das habe ich, glaube ich, noch nicht erlebt. Aber für uns ist nab-Paclitaxel nicht die Erstlinientherapie. Deshalb haben wir, glaube ich, keine Erfahrungen mit dem Switch. Wir haben Standard Pemetrexed, und dann haben wir 5 bis 10 Prozent, wo wir das nicht machen können. Dann nehmen wir einen anderen Backbone. Da haben wir das nab-Paclitaxel. Dann würden wir keine Pemetrexed-Erhaltungstherapie machen, wenn wir primär Kontraindikationen gegen Pemetrexed gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist klar. Weitere Fragen? – Auch keine mehr. – Dann können Sie noch einmal zusammenfassen. Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Danke für die Diskussion. Ich würde einmal kurz zusammenfassen. Als Grundlage der Nutzenbewertung bei der Dreifachkombination liegt eine randomisierte Phase-III-Studie vor mit direktem Vergleich der Dreifachkombination Atezolizumab mit Carboplatin und nab-Pac gegenüber Carboplatin und nab-Pac alleine. Hier konnten wir durch die Zugabe von Atezolizumab einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Ich möchte abschließend noch einmal betonen, dass der erste Datenschnitt aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung der relevante ist, da er im Prüfplan vorher als der konformatorische festgelegt wurde. Vom Studiendesign her liegt generell eine Unterschätzung des Überlebensvorteils vor, da dieses eben durch die Therapiewechsler zuungunsten von Atezolizumab beeinflusst wird. Somit liegt zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts trotz 40 Prozent Therapiewechsel und 20 Prozent Switch auf andere Immuntherapien immer noch ein stabiler OS-Vorteil vor. Weiterhin hat Atezolizumab ein bekanntes gutes Sicherheitsprofil.

Die Ärzte kennen Atezolizumab, und die kombinierte Verabreichung rief im Rahmen der Studie keine neuen Sicherheitssignale hervor.

Zusammenfassend konnten wir bei der Dreifachkombination genauso wie bei der Vierfachkombination einen signifikanten Überlebensvorteil bei gutem Sicherheitsprofil zeigen. Beide Kombinationen zeigen außerdem Vorteile in der Morbidität bei Beibehaltung der Lebensqualität. Somit sehen wir weiterhin in der Gesamtschau für beide Kombinationen in der Erstlinienbehandlung einen beträchtlichen Zusatznutzen und bedanken uns für die Möglichkeit der Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das zu wägen haben, was hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke schön, dass Sie hier waren.

Schluss der Anhörung: 12:41 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: 2018-B-260 Atezolizumab

Stand: Februar 2019

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

Atezolizumab

[in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLCs mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-Mutationen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Nicht angezeigt

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

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

- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017
- Pembrolizumab (PD-L1 Expression: TPS \geq 50 %): Beschluss vom 03. August 2017
- Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017

Richtlinien:

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

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

(Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie, Aktualisierung; in Kraft getreten: 05.01.19)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation) |
|---------------------------------------|--|
| Zu prüfendes Arzneimittel: | |
| Atezolizumab L01XC32 Tecentriq® | <u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Atezolizumab wird in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-positives NSCLC angewendet. |
| Chemotherapien: | |
| Carboplatin L01XA02 generisch | Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ) |
| Cisplatin L01XA01 generisch | Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. (Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat) |
| Docetaxel L01CD02 generisch | Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat) |
| Gemcitabin L01BC05 generisch | Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat) |
| Ifosfamid L01AA06 Holoxan® | Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. |
| Mitomycin L01DC03 generisch | Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (Mitomycin Teva® 1 mg/ml) |

| | |
|--|---|
| Paclitaxel L01CD01 generisch | Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat) |
| Paclitaxel Nanopartikel L01CD01 Abraxane® | Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist. |
| Pemetrexed L01BA04 Alimta® | Alimta ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Alimta in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. |
| Vindesin L01CA03 Eldesine® | Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). |
| Vinorelbin L01CA04 generisch | Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat) |
| Proteinkinase-Inhibitoren: | |
| Crizotinib L01XE16 Xalkori® | Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). |
| Dabrafenib L01XE23 Tafinlar® | Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation. |
| Trametinib L01XE25 Mekinist® | Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation. |

| Antikörper | |
|---------------------------------------|---|
| Bevacizumab L01XC07 Avastin® | Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. |
| Pembrolizumab L01XC18 Keytruda® | Keytruda ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-260 (Atezolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Dezember 2018

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Indikation | 5 |
| 2 Systematische Recherche..... | 5 |
| 3 Ergebnisse..... | 6 |
| 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse | 6 |
| 3.2 Cochrane Reviews | 18 |
| 3.3 Systematische Reviews..... | 25 |
| 3.4 Leitlinien..... | 100 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie | 124 |
| Referenzen | 126 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AE | Adverse event |
| AFA | Afatinib |
| ALK | Anaplastic Lymphoma Kinase |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| ATEZO | Atezolizumab |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| Bev | Bevacizumab |
| BSC | Best supportive care |
| CIS | Cisplatin |
| DAHTA | DAHTA Datenbank |
| DOC | Docetaxel |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| EORTC | European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire |
| EPHPP | Effective Public Health Practice Project Tool |
| ERL | Erlotinib |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| k.A. | Keine Angaben |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| M+ | mutation positive (EGFR) |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |

| | |
|--------|---|
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NINTE | Nintedanib |
| NIVO | Nivolumab |
| NSCLC | non-small cell lung cancer |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Objective response rate |
| OS | Overall Survival |
| PAX | Paclitaxel |
| PC | paclitaxel and carboplatin |
| PD-1 | anti-programmed cell death receptor 1 |
| PD-L1 | antiprogrammed cell death ligand |
| PEM | Pemetrexed |
| PEMBRO | Pembrolizumab |
| PFS | Progression Free Survival |
| QoL | Quality of Life |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RR | Relatives Risiko |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TKI | Tyrosinkinsaseinhibitor |
| TPS | Tumor Proportion Score |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| TTP | Time to Progression |
| WHO | World Health Organization |
| WT | Wild Type |

1 Indikation

zur Behandlung des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.03.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1527 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 63 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2018 [18].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Atezolizumab

Anwendungsgebiet

1.) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Pembrolizumab

(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie, Pembrolizumab: nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Anwendungsgebiet

2.) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [20].

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

Anwendungsgebiet

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

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Vergleichstherapie:

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

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

b) Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Vergleichstherapie

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

- Docetaxel oder Pemetrexed

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [22].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2018 – Alectinib.

Anwendungsgebiet

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [24].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juni 2018 - Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2017):

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Crizotinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2017 [17].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 / 19. Oktober 2017 – Ceritinib

Anwendungsgebiet

Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

- a.) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt.
- b.) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Docetaxel oder Pemetrexed
- b) Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [16].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mitoder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

b) Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:

Docetaxel oder Pemetrexed

b.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a.) gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b.) gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Februar 2017 – Pembrolizumab

Anwendungsgebiet

KEYTRUDA ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2016 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Ramucirumab

Anwendungsgebiet

„Ramucirumab (Cyramza®) ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.“

Vergleichstherapie

- Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [23].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Nivolumab

Anwendungsgebiet

„OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung von Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie.]

- 1) Patienten für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist.

Vergleichstherapie

- Docetaxel oder Pemetrexed
oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)
oder
- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [19].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Nintedanib

Anwendungsgebiet

Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie

Vergleichstherapie

- Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed
oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)
oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Chemotherapie mit Docetaxel: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2016 [14].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Crizotinib

Anwendungsgebiet

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

- Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

- Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [15].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht -kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1 -positiv, Erstlinie).

Anwendungsgebiet

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

oder

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

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [13].

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

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

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

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

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 – Ceritinib.

Anwendungsgebiet

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

Vergleichstherapie

Crizotinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [15].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Vergleichstherapie

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

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

oder

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

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2018 [21].

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

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

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

2) Patienten mit Vorbehandlung:

- Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:
 - Docetaxel oder Pemetrexed
- Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:
 - Best-Supportive-Care

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- 1) Patienten ohne Vorbehandlung: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [9].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers vom 17. Juli 2014

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

(...)

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

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie

b) Behandlungsziel: palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Erlotinib
- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin
- Vinorelbin

d) Spezielle Patientengruppe: Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen
- Monotherapie

(...)

3.2 Cochrane Reviews

Santos FN et al., 2015 [41].

Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population

Fragestellung

- To assess the effectiveness and safety of different cytotoxic chemotherapy regimens for previously untreated elderly patients with advanced (stage IIIB and IV) NSCLC.
- To also assess the impact of cytotoxic chemotherapy on quality of life.

Methodik

Population:

- patients 70 years of age and older with previously untreated and histologically confirmed NSCLC, with metastatic disease and/or pleural effusion (stage IIIB or IV).

Intervention/Komparator:

We classified chemotherapy regimens into three categories.

- Non-platinum monotherapy.
- Non-platinum combination therapy.
- Platinum combination therapy.

We considered trials comparing these compounds, whatever the numbers.

Categories were compared according to the following.

- Non-platinum monotherapy versus non-platinum combination therapy.
- Non-platinum therapy (given as a single agent or in combination) versus platinum combination therapy.

Endpunkte:

- Primär:
 - Overall survival
 - QoL
- Sekundär:
 - One-year survival rate (1yOS).
 - Progression-free survival (PFS).
 - Objective response rate (ORR), classified according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), World Health Organization (WHO) criteria, or individual study criteria.
 - Serious adverse events (grade 3 or above, according to WHO or National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC))

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

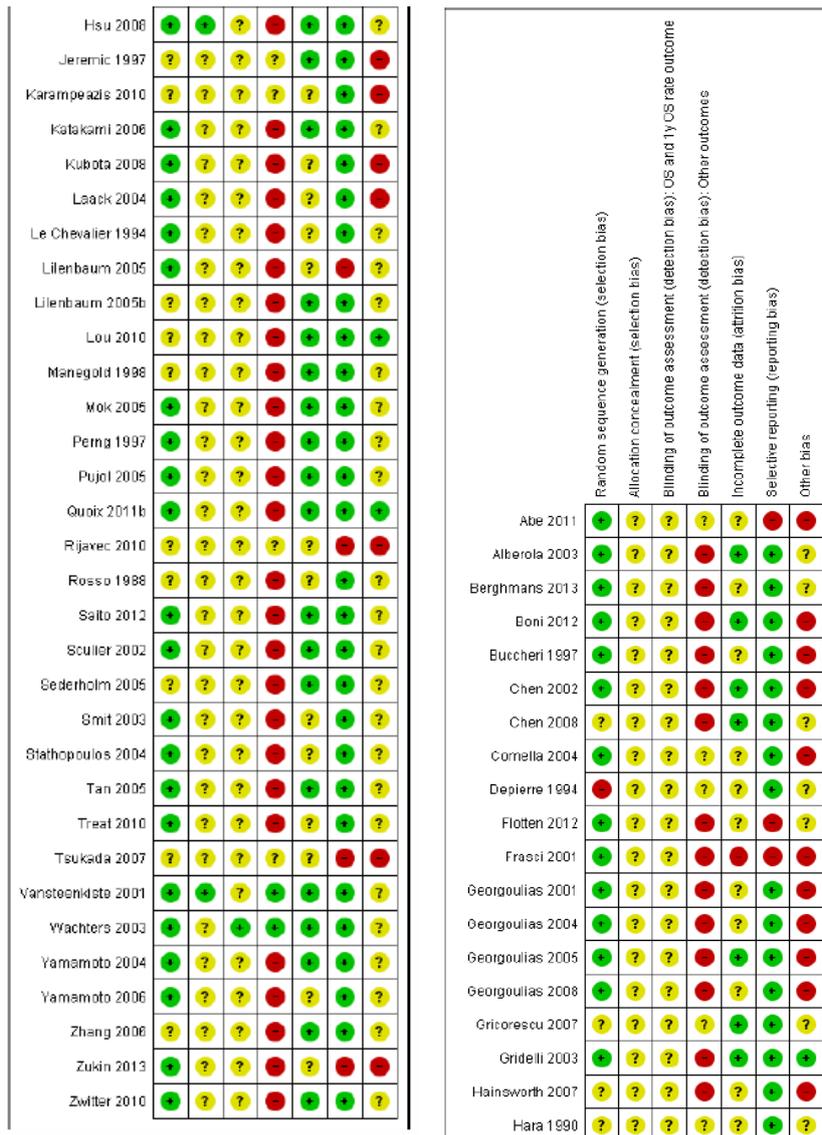
- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 51 (13,103), nur RCTs

Qualität der Studien:

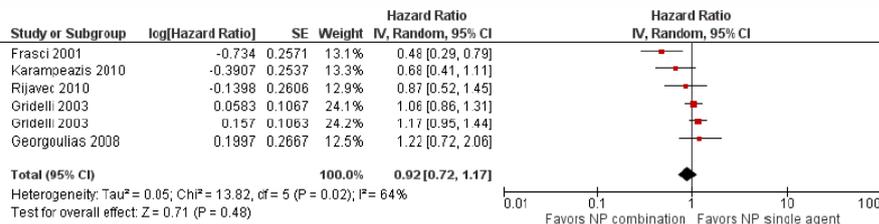


Studienergebnisse:

Non-platinum single-agent versus non-platinum combination therapy

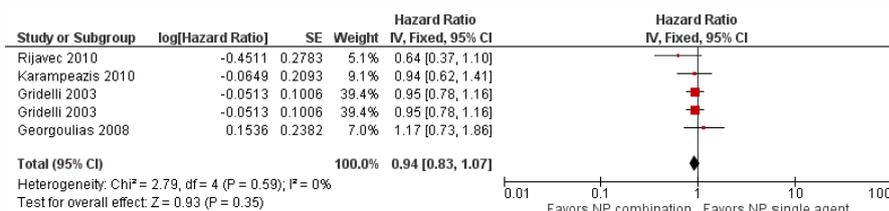
- o OS: The meta-analysis of five RCTs involving 1294 participants showed no differences in OS between treatment strategies (hazard ratio (HR) 1.01, 95% confidence interval (CI) 0.89 to 1.15) and significant heterogeneity among trials ($I^2 = 64\%$). As a result of the presence of heterogeneity, we performed an analysis using a random-effects model with no impact on effects of the intervention (HR 0.92, 95% CI 0.72 to 1.17)

Figure 4. Forest plot of comparison: I Non-platinum single agent vs non-platinum combination, outcome: I.1 Overall survival (OS). Gridelli 2003 was designed for a separate comparison of each single-agent arm (V arm and G arm) vs the combination arm (VG arm). Therefore, each entry for this trial represents one comparison (V vs VG and G vs VG arm).



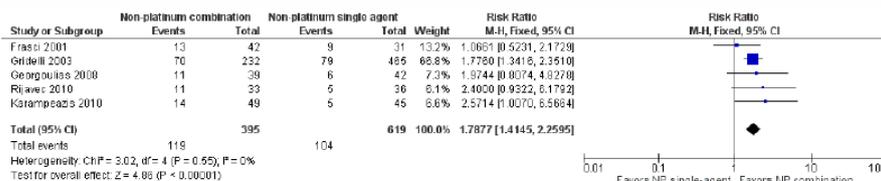
- QoL: Only two RCTs included quality of life (QoL) assessment in the trial design. We were not able to perform a meta-analysis because of the paucity of available data.
- PFS: The meta-analysis of four RCTs involving 942 participants showed no impact on the PFS of non-platinum combination over nonplatinum single-agent therapy (HR 0.94, 95% CI 0.83 to 1.07) with low heterogeneity among trials (I² = 0%)

Figure 5. Forest plot of comparison: I Non-platinum single-agent vs non-platinum combination, outcome: I.3 Progression-free survival.



- ORR: The meta-analysis including 1014 participants assessed from five RCTs showed statistically significant improvement in response rate (RR 1.79, 95% CI 1.41 to 2.26; I² = 0%) with no heterogeneity among trials (I² = 0%)

Figure 6. Forest plot of comparison: I Non-platinum single agent vs non-platinum combination, outcome: I.6 Overall response rate (ORR).



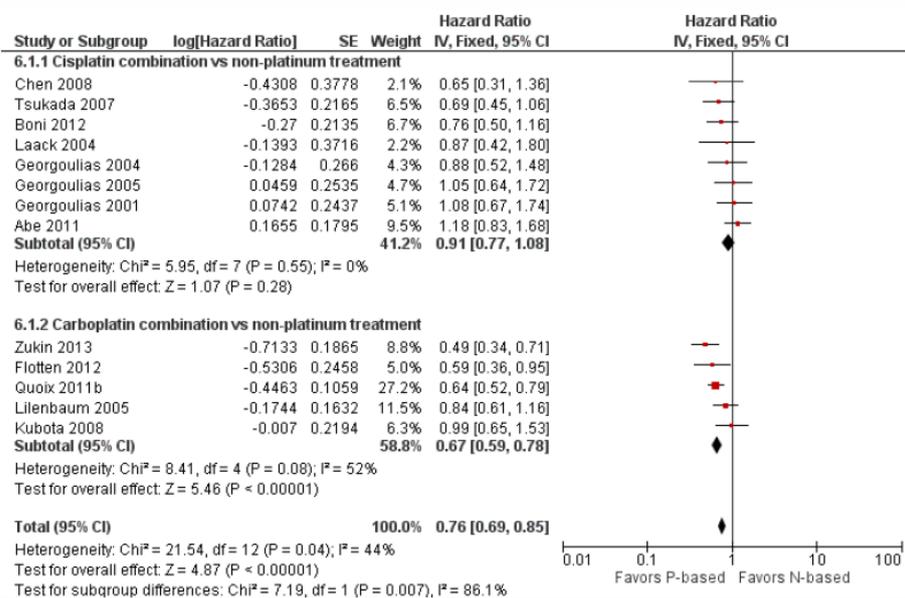
- Toxicity:
 - Grade 3 or higher hematological adverse events: We found no significant differences in risk of anemia (RR 1.18, 95% CI 0.57 to 2.40; participants = 1064; five studies; I² = 0%), neutropenia (RR 1.19, 95% CI 0.93 to 1.54; participants = 1064; five studies; I² = 24%), febrile neutropenia (RR 0.34, 95% CI 0.04 to 3.20; participants = 995; four studies; I² = 0%), or thrombocytopenia (RR 1.58, 95% CI 0.82 to 3.04; participants = 995; four studies; I² = 0%).
 - Grade 3 or higher non-hematological adverse events: We found no significant differences in risk of fatigue (RR 1.16, 95% CI 0.69 to 1.96; participants = 995; four studies; I² = 0%) or emesis (RR 1.73, 95% CI 0.68 to 4.43; participants = 995; four studies; I² = 0%). For diarrhea, constipation, and mucositis, few grade 3 or 4 events were observed in all included trials

Non-platinum therapy versus platinum combination therapy

The meta-analysis of 13 RCTs involving 1705 elderly participants showed improvement in OS in favor of platinum combination treatment (HR 0.76, 95% CI 0.69 to 0.85), with moderate heterogeneity observed among trials (I² = 44%)

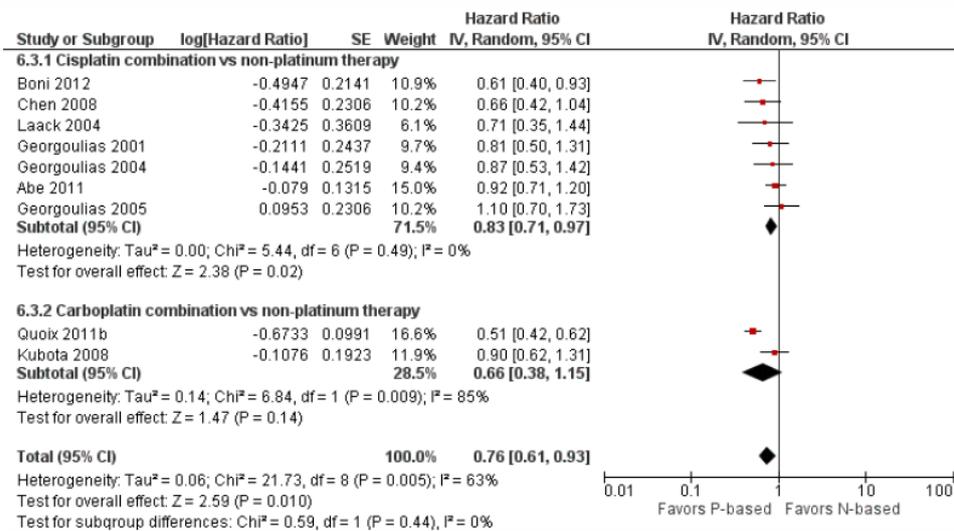
Exploratory analysis by platinum agent showed improvement in OS for carboplatin combination treatment (HR 0.67, 95% CI 0.59 to 0.78) and no significant differences for cisplatin combination treatment (HR 0.91, 95% CI 0.77 to 1.08) over non-platinum therapy. Differences between subgroups reached statistical significance (Chi²= 7.16; P value = 0.007; I² = 86%), suggesting greater benefit of carboplatin over cisplatin regimens when compared with non-platinum therapy.

Figure 7. Forest plot of comparison: 3 Overall survival analysis for platinum combination by cisplatin or carboplatin combination, outcome: 3.1 Overall survival by platinum agent.



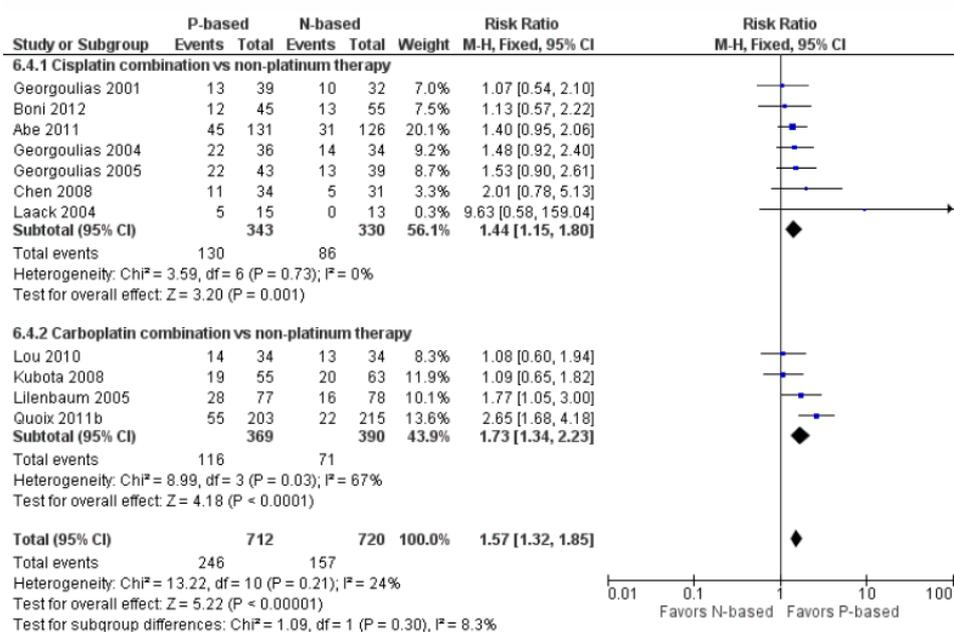
- QoL: Only five RCTs included QoL assessment. However, we were not able to perform a meta-analysis of these data because of the paucity of data provided.
- PFS: The meta-analysis of nine RCTs with 1273 elderly participants showed significant improvement in PFS in favor of platinum combination over non-platinum therapy (HR 0.70, 95% CI 0.63 to 0.79). In light of the presence of significant heterogeneity (I² = 63%), we performed an analysis using a random-effects model, while maintaining a significant difference in PFS in favor of platinum combination (HR 0.76, 95% CI 0.61 to 0.93).

Figure 8. Forest plot of comparison: 3 Outcome analysis for platinum combination by cisplatin or carboplatin combination, outcome: 3.3 Progression-free survival by platinum agent.



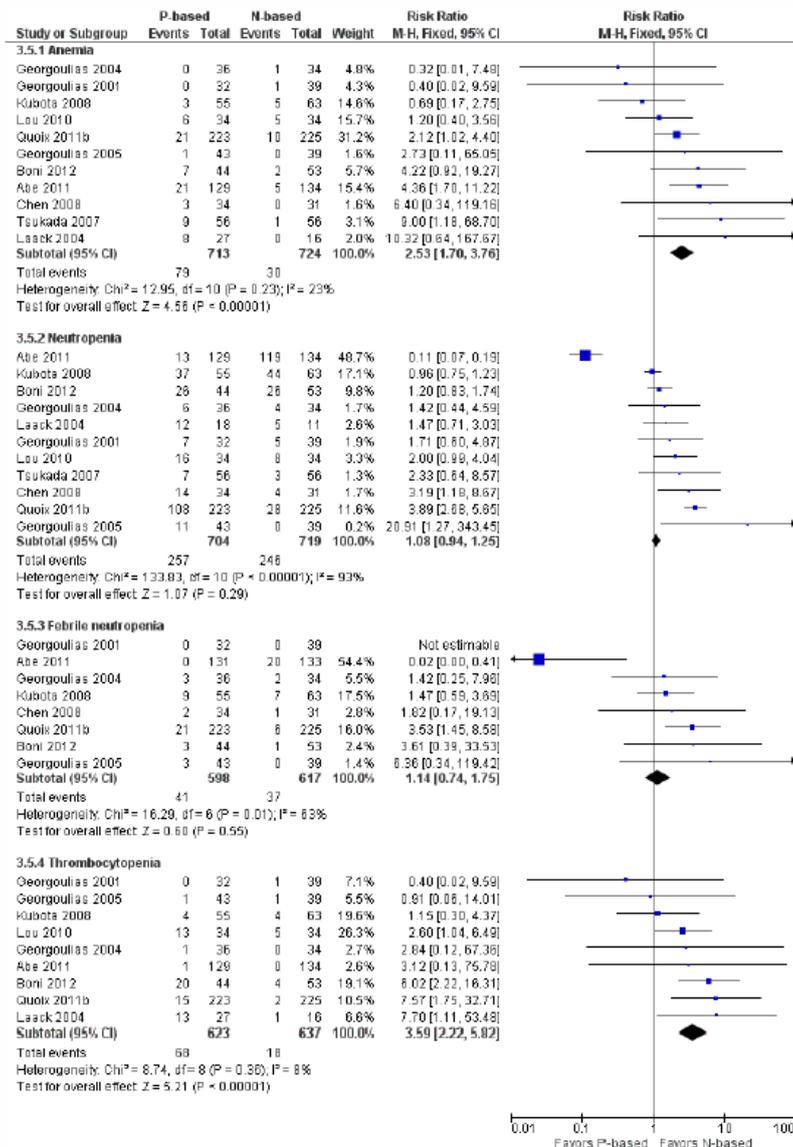
- ORR: The meta-analysis from 11 RCTs with 1432 elderly participants showed benefit in RR in favor of platinum combination over nonplatinum regimens with low heterogeneity among trials (RR 1.57, 95% CI 1.32 to 1.85; I² = 24%)

Figure 9. Forest plot of comparison: 3 Outcome analysis for platinum combination by cisplatin or carboplatin combination, outcome: 3.4 Objective response rate by platinum agent.



- Toxicity:
 - Hematological grade 3 or higher adverse events: Using a fixed-effect model, we found greater risk of anemia (RR 2.53, 95% CI 1.70 to 3.76; participants = 1437; 11 studies; I² = 23%) and thrombocytopenia (RR 3.59, 95% CI 2.22 to 5.82; participants = 1260; nine studies; I² = 8%) for platinum combinations. We found no statistically significant differences in risks of neutropenia (RR 1.08, 95%CI 0.94 to 1.25; participants = 1423; 12 studies; I² = 93%) and febrile neutropenia (RR 1.14, 95% CI 0.74 to 1.75; participants = 1215; eight studies; I² = 63%), and results for both were associated with high heterogeneity among trials.

Figure 10. Forest plot of comparison: 4 Non-platinum vs platinum combination therapy, outcome: 4.6 Grade 3 or higher hematological toxicity for platinum therapies.



- Non-hematological grade 3 or higher adverse events: We found higher risk of fatigue (RR 1.56, 95% CI 1.02 to 2.38; participants = 1150; seven studies; I² = 0%), emesis (RR 3.64, 95% CI 1.82 to 7.29), and peripheral neuropathy (RR 7.02, 95% CI 2.42 to 20.41; participants = 776; five studies; I² = 0%) associated with platinum combination treatment. We found no statistically significant differences in the incidence of diarrhea (RR 1.75, 95% CI 0.91 to 3.38; participants = 1075; seven studies; I² = 21%) and mucositis (RR 0.93, 95% CI 0.33 to 2.67; participants = 740; five studies; I² = 0%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our assessment of treatment effect supports the use of platinum combination for fit elderly patients with advanced NSCLC, with advantages for survival (number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) for 1yOS 12.6, 95% CI 7.8 to 34.5) and response rate (NNTB for ORR 8.0, 95% CI 5.0 to 14.3). Nonetheless, such treatment is also associated with greater risk of grade 3 or 4 hematological (number needed to treat for an additional harmful

outcome (NNT_H) for anemia 15.6, 95% CI 8.7 to 34.5; NNT_H for thrombocytopenia 13.7, 95% CI 7.4 to 28.6) and non-hematological adverse events (NNT_H for peripheral neuropathy 32.3, 95% CI 10.1 to 142.9). Exploratory analysis also suggests that carboplatin combinations should be preferred over cisplatin combinations; however, this finding should be interpreted with caution, as it was not based on a direct comparison between cisplatin and carboplatin combinations. For patients who are not candidates for platinum treatment (unfit), our findings suggest an increase in response rate in favor of non-platinum doublets, with similar efficacy for survival. Unfortunately, we also found scarce evidence on the impact of different treatment regimens on quality of life, challenging the process of decision-making.

Kommentare zum Review

- Der Mutationsstatus wurde in diesem CR nicht untersucht
- Gemischte Population (Stadium IIB und IV): Keine separaten Ergebnisse (z.B. fortgeschritten vs. metastasiert).

3.3 Systematische Reviews

Armoiry et al., 2018 [2].

Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

This systematic review with network meta-analysis compared the efficacy and safety of currently licensed second-line treatments in patients with late stage non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- advanced/metastatic NSCLC (IIIB or IV) NSCLC of squamous, non-squamous, or mixed histology who experienced failure to prior first-line chemotherapy → *Hinweis*: Study populations had to have negative or predominantly negative expressions of ALK and EGFR

Intervention/Komparator:

- Docetaxel (DOC), Pemetrexed (PEM), Ramucirumab plus docetaxel (RAM + DOC), Erlotinib (ERL), Nintedanib plus docetaxel (NINTE + DOC), Afatinib (AFA), Nivolumab (NIVO), Pembrolizumab (PEMBRO), and Atezolizumab (ATEZO)

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and drug-related grade 3±5 adverse-events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- from January, 2000 to July, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (7,581 participants) comparing nine drugs
- Six RCTs included only people receiving second-line treatment, while four others included those receiving both second- and third-lines

Charakteristika der Population:

- All studies included predominantly people with stage IV NSCLC and performance status 1.

Qualität der Studien:

- Nine studies were considered at high risk of bias for PFS and OS (due to the lack of blinding of participants and personnel). The five RCTs evaluating immunotherapies were open-label and therefore were rated as high-risk on the domain of performance bias. The only study at low RoB for all the domains was LUME-LUNG 1. The majority of studies were rated as high-risk on 'other domains of bias' due to being funded by industry.

Studienergebnisse:

- Overall survival:
 - Four drugs (NIVO, ATEZO, PEMBRO, and RAMU+DOC) showed a significant improvement on OS compared to DOC in head-to-head comparisons.

OS-All histologies

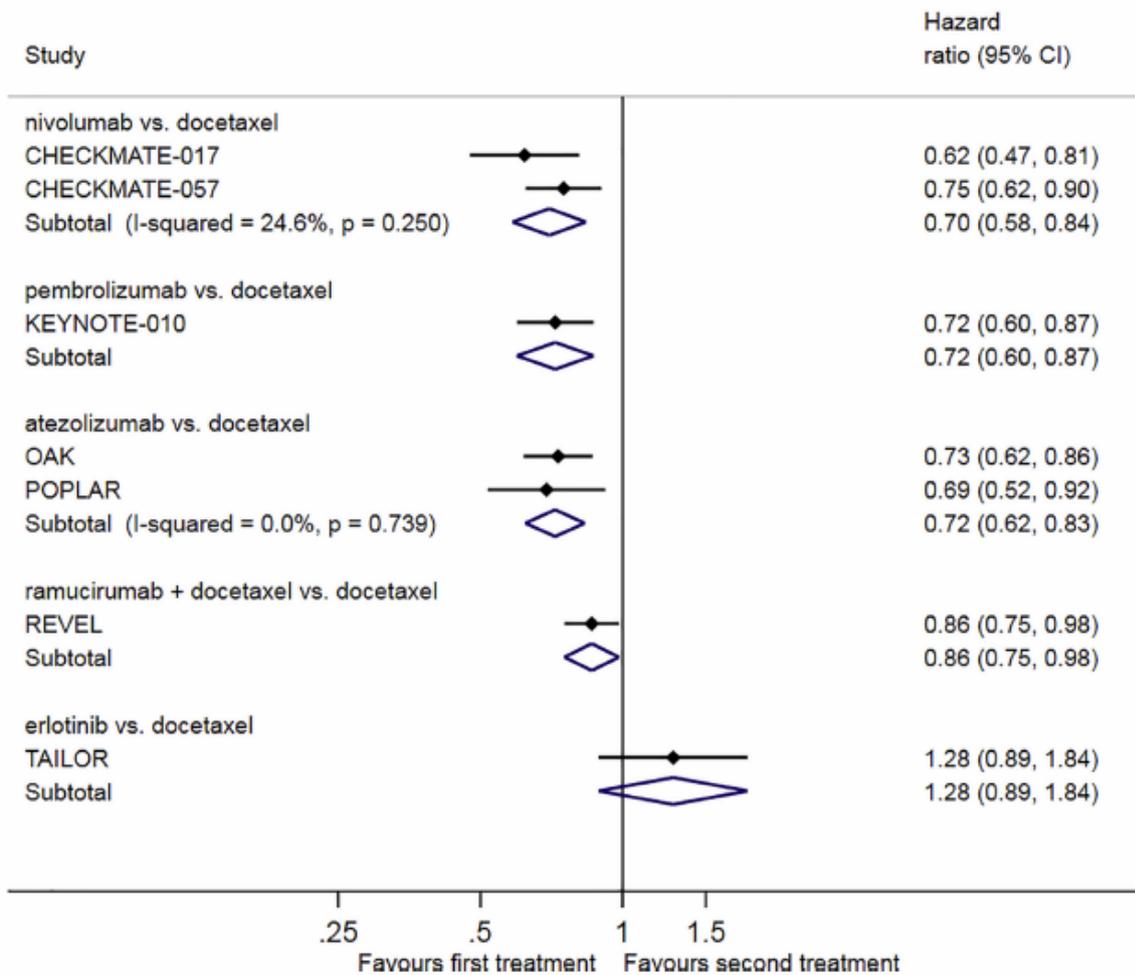


Fig 3. Pairwise meta-analyses, OS in all-histology NSCLC.

- Indirect comparisons of drugs superior to DOC showed greater SUCRA values for the checkpoint inhibitors NIVO (0.82), ATEZO (0.77), PEMBRO (0.77) than for RAMU+DOC (0.42). There was no significant difference in OS across three highest ranking drugs (HR = 0.98, 95% CI 0.79, 1.21 for NIVO vs ATEZO; HR = 0.98, 95% CI 0.77, 1.25 for NIVO vs PEMBRO).
- Progression-free survival:
 - In head-to-head comparisons, only RAMU+DOC showed a significant improvement in PFS compared to DOC. Only the RAMU+DOC vs ERLO and NIVO vs ERLO indirect comparisons reached statistical significance. The SUCRA rankings suggested RAMU+DOC (0.84) as the best intervention followed by NIVO (0.81), PEMBRO (0.57), ATEZO (0.45), DOC (0.31) and ERLO (0.02) which ranked last.
- Drug-related grade 3±5 adverse events:

- Direct comparisons showed significantly reduced risk of drug-related grade 3±5 AE with NIVO, ATEZO, PEMBRO, and ERLO compared to DOC alone. The same drugs were associated with reduced risk of these AEs compared to RAMU+DOC in indirect comparisons.
- The SUCRA values for the checkpoint inhibitors were higher (range: 0.63±1.00) than for ERLO (0.49). Of the three highest ranking drugs (NIVO, ATEZO, PEMBRO), the safety profile of NIVO was significantly better than that of ATEZO (RR = 0.55, 95% CI 0.38, 0.79) and PEMBRO (0.52, 95% CI 0.34, 0.81).
- Discontinuation due to drug-related AE:
 - No NMA could be conducted for this outcome, because unlike for the previous outcome (Supplementary online material E in S3 File) the RR estimates from direct comparisons were not stable across different points of study follow-up (Supplementary online material F in S3 File).
- Overall results (cluster rank analysis):
 - Overall, NIVO, ATEZO and PEMBRO exhibited dominance in efficacy and safety over alternative therapies. According to the cluster rank analysis, NIVO was the drug with both the highest probability of being the most effective (overall survival) and the safest (drug-related grade 3±5 AEs) followed by ATEZO and PEMBRO.
- Efficacy outcomes by histology subgroups:
 - The NMA for safety outcomes could not be performed due to sparse data.
 - Non-squamous histology:

Based on the SUCRA rankings for OS), checkpoint inhibitors (PEMBRO, ATEZO, and NIVO) were the best interventions (0.94, 0.75, and 0.67, respectively) followed by PEM (0.59), NINTE + DOC (0.46), RAMU+DOC (0.46), and DOC (0.15), with ERLO (0.0) ranking the last.

Among the four drugs with the highest rankings on OS, no significant difference was observed.

For PFS, the network plot included one closed loop allowing a mixed treatment comparison between DOC, ERLO, and PEME. There was no evidence of inconsistency for the mixed treatment comparison (DOC, ERLO, PEME comparisons) within this loop (p = 0.07).

The SUCRA rankings from the NMA suggested that RAMU+DOC (0.85) and NINTE+DOC (0.83) were the best interventions followed by PEMBRO (0.58) and NIVO (0.49), PEME (0.49), and DOC (0.16), with ERLO (0.10) ranking the last. Among the four drugs with the highest rankings on PFS, no significant difference was observed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this review, we advanced the existing knowledge by comparing drugs approved in people with non-specific late-stage NSCLC. Our results indicate that the use of immunotherapies in people diagnosed with non-specific late stage NSCLC should be promoted. Amongst our included studies, more than 3,500 patients received licensed dosing of DOC, which proved relatively unsuccessful on both survival and safety. The use of DOC may now be judged irrelevant as a comparator intervention for approval of new drugs for second line treatment of NSCLC.

Chen et al., 2018 [4].

Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non–small-cell lung cancer

Fragestellung

(...) indirect comparison to compare the safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors, antiangiogenic therapy, and conventional chemotherapy.

Methodik

Population:

- patients with unresectable locally advanced or metastatic NSCLC either treatment-naïve or first-line chemotherapy failure

Intervention/Komparator:

- anti-angiogenesis inhibitors, immunotherapy or chemotherapy as first-line therapy or subsequent therapy

Endpunkte:

- overall survival, progression free survival and all grade 3 to 5 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 16810 patients were included to conduct meta-analysis and indirect comparisons
- Eighteen trials were conducted as first line setting and nineteen trials were designed as subsequent therapy. Among the trials of first line setting, eighteen trials compared anti-angiogenetic agents or immune checkpoint inhibitors with doublet platinum-based treatment. In terms of the trials of subsequent therapy, seventeen trials compared anti-angiogenic agents or immune checkpoint inhibitors with docetaxel and two trials compared these newer treatments with pemetrexed.
- Nineteen anticancer agents were analyzed, including anti-angiogenetic agents (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, nintedanib, axitinib, sorafenib, vandetanib, and sunitinib), immune checkpoint inhibitors (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab and atezolizumab) and traditional chemotherapy (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and pemetrexed)

Qualität der Studien:

- The quality of the included RCTs were generally good with low risk of bias. The most common bias was the lack of blinding in about 38% of included trials with open-label designed. In the

domain of other risk of bias, one trial by Wang Y. et al. was at high risk of bias due to single center design.

Studienergebnisse:

- Overall survival (OS):
 - The results of pairwise meta-analysis of direct comparisons of OS: In the first line setting, use of pembrolizumab significantly prolonged OS (HR: 0.60; 95%CI: 0.41–0.88; $p = 0.010$; heterogeneity: single trial). In the subsequent setting, the use of nivolumab (HR: 0.67; 95%CI: 0.55–0.82; $p = 0.0001$; heterogeneity: $p = 0.24$; $I_2 = 27\%$), pembrolizumab (HR: 0.71; 95%CI: 0.58–0.87; $p = 0.001$; heterogeneity: single trial), atezolizumab (HR: 0.73; 95%CI: 0.63–0.84; $p < 0.0001$; heterogeneity: $p = 1.00$; $I_2 = 0\%$) and ramucirumab plus docetaxel (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.98; $p = 0.02$; heterogeneity: $p = 1.00$; $I_2 = 0\%$) showed significant OS benefit versus standard chemotherapy.
 - Indirect comparison of OS: For the first line setting, both use of pembrolizumab alone (HR: 0.6; 95%CI: 0.4–0.91) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-base therapy (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.99) showed significant survival benefit as compared to doublet platinum therapy. Overall, anti-PD1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of pembrolizumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of axitinib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.41; 95%CI: 0.22–0.78), the combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.57; 95%CI: 0.36–0.89), and the combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.52; 95%CI: 0.28–0.96); it was also superior to the combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.58; 95%CI: 0.32–1.05) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, although these difference did not reach statistical significance. In addition, the use of pembrolizumab alone resulted in significant survival advantage when compared to nivolumab alone, regardless of PD-1/PD-L1 expression level (HR: 0.59; 95%CI: 0.36–0.97). In the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies (atezolizumab alone, pembrolizumab alone and nivolumab alone) showed significant survival benefit as compared to docetaxel or pemetrexed. The combination of ramucirumab and docetaxel also resulted in survival advantage when compared to docetaxel (HR: 0.79; 95% CI: 0.64–0.98).

→ Overall, in the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of nivolumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.64–0.98), the combination of sunitinib and pemetrexed (HR: 0.49; 95%CI: 0.31–0.78), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.72; 95%CI: 0.58–0.88); the use of pembrolizumab alone (HR: 0.83; 95%CI: 0.65–1.05) and atezolizumab alone (HR: 0.85; 95%CI: 0.7–1.03) were both superior the combination of ramucirumab and docetaxel, although the difference were not statistically significant.
- PFS:
 - In the first line setting, statistically significant improvement of PFS were shown in the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.62; 95%CI: 0.47–0.82; $p = 0.0009$; heterogeneity: $p = 0.0002$; $I_2 = 84\%$), the combination of pembrolizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.53; 95%CI: 0.31–0.91; $p =$

0.02; heterogeneity: single trial), and pembrolizumab alone (HR: 0.50; 95%CI: 0.37–0.68; $p < 0.00001$; heterogeneity: single trial) versus standard doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, statistically significant benefit of PFS were shown in the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.75; 95%CI: 0.67–0.84; $p < 0.00001$; heterogeneity: $p = 0.65$; $I^2 = 0\%$), the combination of nintedanib and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.68–0.92; $p = 0.002$; heterogeneity: single trial), the combination of aflibercept and docetaxel (HR: 0.82; 95%CI: 0.72–0.94; $p = 0.004$; heterogeneity: single trial), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.78; 95%CI: 0.70–0.87; $p < 0.00001$; heterogeneity: $p = 0.44$; $I^2 = 0\%$) versus docetaxel.

- Indirect comparison: In the first line setting, pembrolizumab alone (HR: 0.5; 95%CI: 0.32–0.79) and combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.64; 95%CI: 0.52–0.78) showed significantly increased efficacy compared with doublet platinum-based therapy.

→ Overall, pembrolizumab showed increased efficacy compared with anti-angiogenic therapies, although statistical significance did not reach in some comparisons: pembrolizumab vs combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.54; 95%CI: 0.32–0.91), and pembrolizumab vs combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, combination of ramucirumab and docetaxel showed significant increased efficacy compared with docetaxel alone in terms of PFS (HR: 0.74; 95%CI: 0.56–0.98). Although the HR appears to be in favor of pembrolizumab alone and nivolumab alone compared with docetaxel alone, the difference were not statistically significant.

- Toxicity:

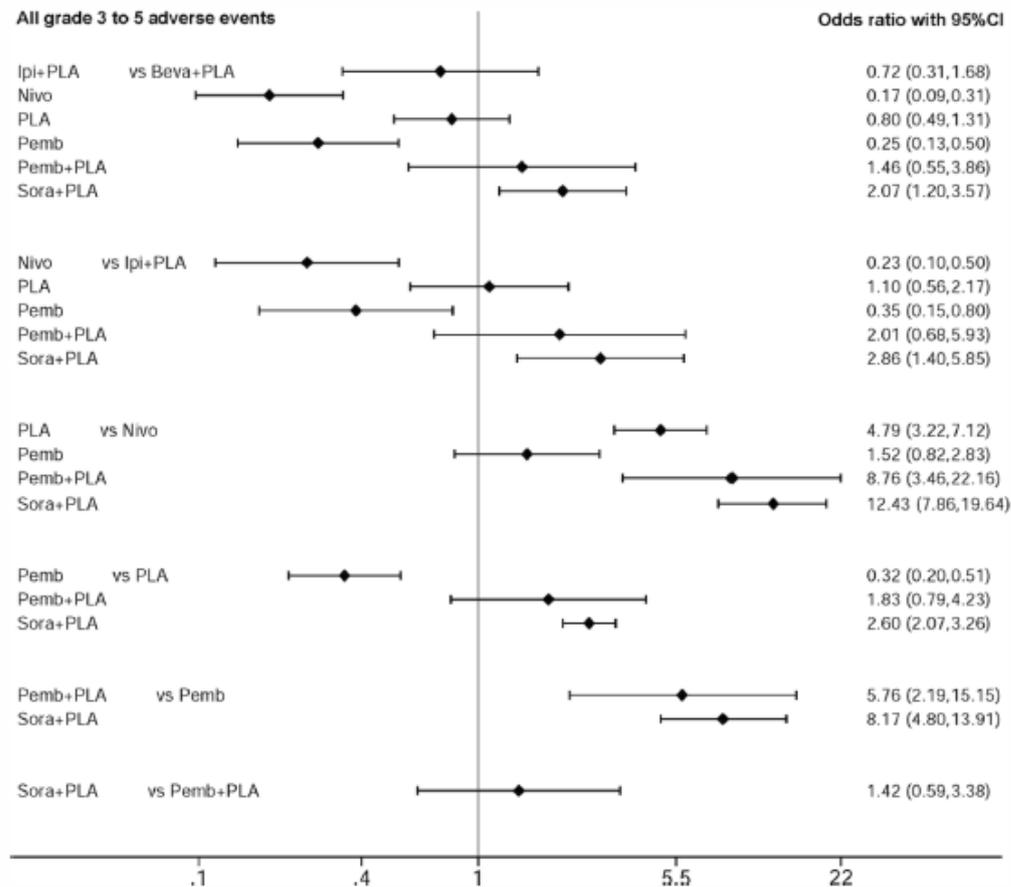


Figure 2. Forest plot of indirect comparison: all grade 3 to 5 adverse events in first line therapy. All individual regimens compared with reference treatment. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were given. Beva: bevacizumab; Ipi: ipilimumab; Nivo: nivolumab; Pemb: pembrolizumab; Sora: sorafenib; PLA: doublet platinum-based treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, based on current evidence, our results revealed that pembrolizumab and nivolumab may be preferable first-line and subsequent treatment options, respectively, for patients with advanced NSCLC without target gene mutations. These findings enhance our understanding of the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced NSCLC.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) bzw. EGFR Status.

Fan et al., 2018 [8].

The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to synthesize the results of different clinical trials to evaluate the efficacy and safety of alectinib.

Methodik

Population:

- ALK+ NSCLC patients

Intervention:

- alectinib at any dose

Komparator:

- k.A. (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), disease control rate, progression-free survival, and intracranial ORR, Discontinuation rate, rate of dose reduction or interruption due to adverse events, incidence of several adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- through September 5, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration ROB tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies (2 RCTs and 6 single-arm trials) / 626 patients (255 in the 2 RCTs and 371 in the 6 single-arm trials)

Qualität der Studien:

Table I Characteristics of the included studies

| Citation | Number of patients | Median age (years) | Median duration of follow-up (months) | Alectinib dose and frequency | Trial phase | Baseline | Treatment-line | Quality assessment (NOS unless otherwise stated) |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------|------------------------------|-------------|----------------|----------------|--|
| Hida et al ²³ | 103 | 61 | 12 | 300 mg PO BID | III | ALKi-naïve | Mixed | Cochrane ROB tool: high risk |
| Peters et al ¹⁵ | 152 | 58 | 18.6 | 600 mg PO BID | III | Untreated | First-line | Cochrane ROB tool: high risk |
| Seto et al ²⁴ | 46 | 48 | 7.6 | 300 mg PO BID | II | ALKi-naïve | Mixed | 6 |
| Gadgeel et al ²⁷ | 47 | 56 | 4.2 | 300–900 mg PO BID | I/II | CRZ-pretreated | Mixed | 4 |
| Hida et al ²⁴ | 35 | 45 | NA | 300 mg PO BID | NA | Mixed | Mixed | 5 |
| Ou et al ²⁸ | 138 | 52 | 7 | 600 mg PO BID | II | CRZ-pretreated | Mixed | 6 |
| Shaw et al ²⁹ | 87 | 54 | 9.9 | 600 mg PO BID | II | CRZ-pretreated | Mixed | 6 |
| Iwama et al ²⁵ | 18 | 72 | 9.8 | 600 mg PO BID | II | Mixed | Mixed | 3 |

Abbreviations: ALKi, anaplastic lymphoma kinase inhibitor; BID, twice a day; CRZ, crizotinib; NA, not available; NOS, Newcastle–Ottawa Scale; PO, take orally; ROB, risk of bias.

Studienergebnisse:

- The pooled ORR of ALK+ NSCLC patients treated with alectinib is 70% (95% CI: 57% to 82%).
- Subgroup analysis showed that patients who never received ALKi treatment tend to have higher ORR than crizotinib-pretreated patients (87%, 95% CI: 81% to 92% vs 52%, 95% CI: 46% to 58%).

- The pooled DCR is 88% (95% CI: 82% to 94%), and subgroup analysis showed that patients who never received ALKi treatment tend to have higher DCR than crizotinib-pretreated patients (95%, 95% CI: 89% to 100% vs 83%, 95% CI: 76% to 89%).
- The pooled average PFS is 9.36 months (95% CI: 7.38% to 11.34%).

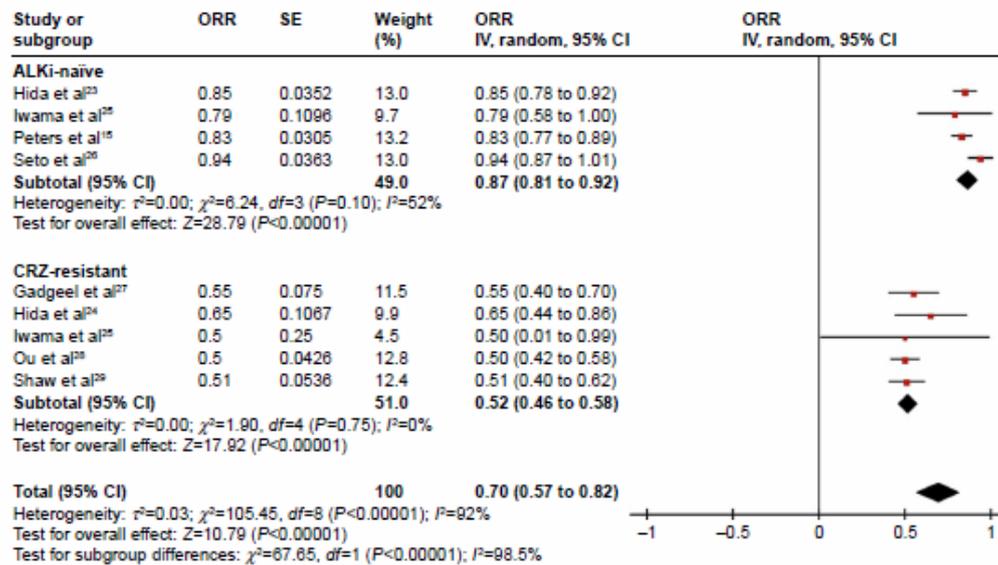


Figure 2 Meta-analysis of the ORR of ALKi-rearranged non-small cell lung cancer treated with alectinib.
Abbreviations: ALKi, anaplastic lymphoma kinase inhibitor; CRZ, crizotinib; ORR, overall response rate; SE, standard error; IV, inverse variance; CI, confidence interval.

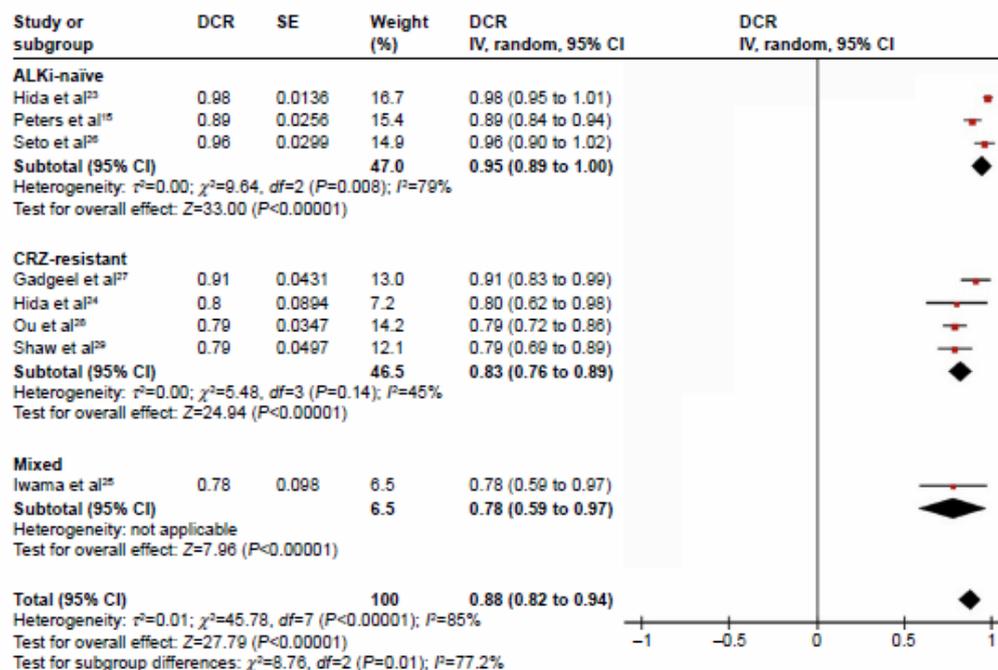


Figure 3 Meta-analysis of the DCR of ALKi-rearranged non-small cell lung cancer treated with alectinib.
Abbreviations: ALKi, anaplastic lymphoma kinase inhibitor; CRZ, crizotinib; DCR, disease control rate; SE, standard error; IV, inverse variance; CI, confidence interval.

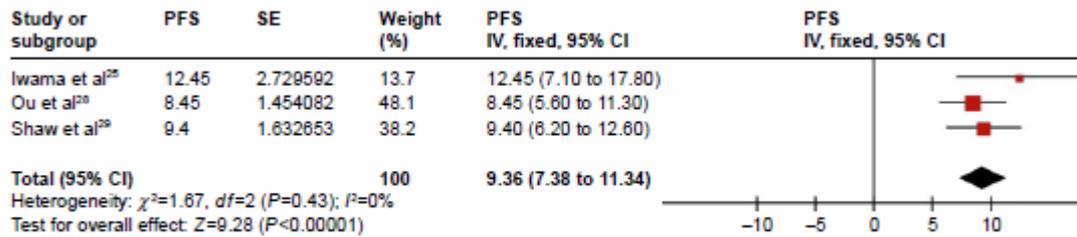


Figure 4 Meta-analysis of the PFS of ALK-rearranged non-small cell lung cancer treated with alectinib.
 Abbreviations: ALK, anaplastic lymphoma kinase; PFS, progression-free survival; SE, standard error; IV, Inverse variance; CI, confidence interval.

- For the ORR of alectinib-treated ALK+ NSCLC patients with brain metastases, the pooled result is 52% (95% CI: 45% to 59%). Subgroup analysis showed that ALKi-naïve patients tend to have higher ORR than crizotinib-pretreated patients (59%, 95% CI: 47% to 71% vs 48%, 95% CI: 38% to 57%).

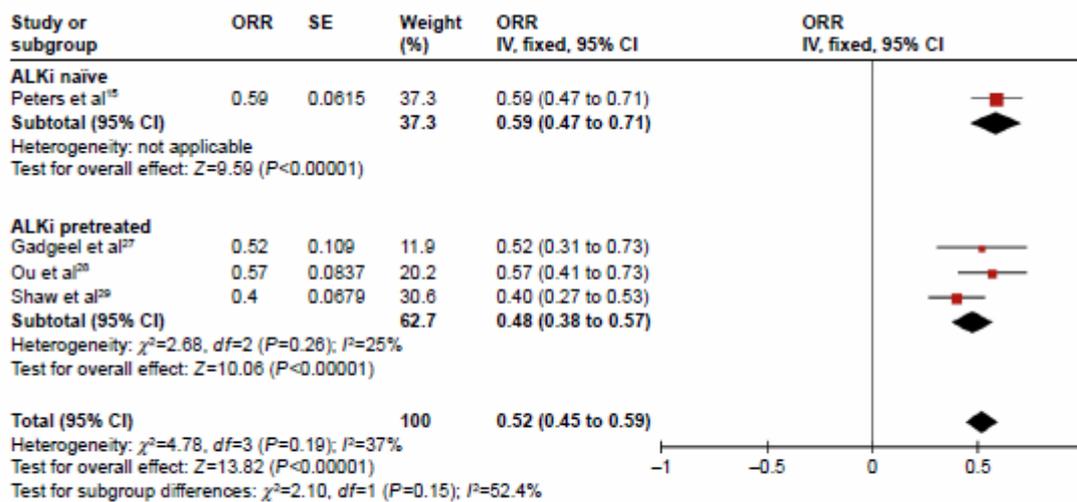


Figure 5 Meta-analysis of the ORR of alectinib-treated ALK-rearranged non-small cell lung cancer with brain metastases.
 Abbreviations: ALK, anaplastic lymphoma kinase; ALKi, anaplastic lymphoma kinase inhibitor; CRZ, crizotinib; ORR, overall response rate; SE, standard error; IV, Inverse variance; CI, confidence interval.

- The pooled discontinuation rate is 7% (95% CI: 4% to 10%), while the pooled rate of dose reduction or interruption is 33% (95% CI: 24% to 42%).
- The incidences of most adverse events were relatively low, while the incidences of 2 frequently reported adverse events, myalgia (18%) and anemia (25%), were even higher than with the first-generation ALK inhibitor crizotinib.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the results of this meta-analysis suggest that most patients would respond to alectinib treatment, or at least have their disease controlled (DCR: 88% and ORR: 70%). It seems that alectinib is a preferable drug to treat intracranial metastases of ALK+ NSCLC. Patients who never received ALKi treatment tend to have a better response than crizotinib-refractory patients. Generally, alectinib is well tolerated by ALK+ NSCLC patients. However, the incidences of few adverse events, such as myalgia and anemia were even higher in alectinib-treated patients compared with crizotinib-treated counterparts. Further clinical trials are warranted to update our meta-analysis and provide more insightful instructions for the clinical use of alectinib.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Han et al., 2018 [25].

The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of Bevacizumab (Bev) used in combination with paclitaxel and carboplatin (PC), compared with PC alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

Intervention/Komparator:

- PC with or without Bev as a first-line therapy for patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, toxicity, treatment related mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- up to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs (1486 patients) that compared PC with or without Bev (dose: 15 mg/kg) for locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic (stage IV) NSCLC

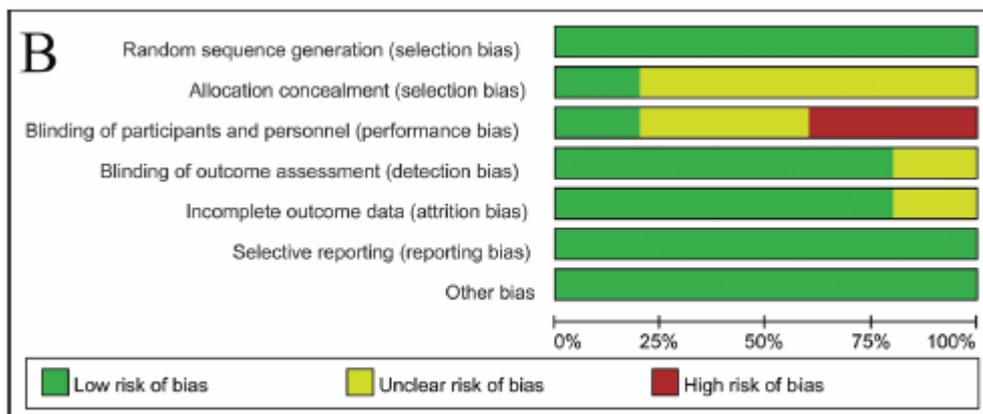
Charakteristika der Population:

Table 1: Characteristics of RCTs included in the meta-analysis

| study | year | region | trial phase | participants | intervention and comparisons | patients enrolled | Histology | primary endpoint |
|---------|------|--------|-------------|--------------|---|-------------------|---|---|
| Johnson | 2004 | USA | II | 99 | C:CP T:CP+BEV(7.5 mg/kg) T:CP+BEV(15 mg/kg) | 32 32 35 | adenocarcinoma, large cell carcinoma, squamous cell carcinoma, other | time to disease progression and tumor response rate |
| Sandler | 2006 | USA | III | 878 | C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg) | 444 434 | adenocarcinoma, large cell carcinoma, bronchoalveolar carcinoma, other | overall survival |
| Soria | 2011 | Europe | II | 85 | C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg) | 41 44 | adenocarcinoma, bronchoalveolar carcinoma, large cell carcinoma, other | objective response rate |
| Niho | 2012 | Japan | II | 180 | C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg) | 59 121 | adenocarcinoma, large cell carcinoma, other | progression-free survival |
| Zhou | 2015 | China | III | 276 | C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg) | 138 138 | adenocarcinoma, large cell carcinoma, mixed cell carcinoma | progression-free survival |

Qualität der Studien:

- low risk of bias in most domains except for the allocation concealment and blinding. Because the outcomes (such as PFS and OS) in cancer trials are objective and are not influenced by a lack of blinding, the risk of bias was considered acceptable.



Studienergebnisse:

- Progression-free survival
 - PFS was prolonged in patients treated who were with PC plus Bev, compared with PC, with an estimated HR of 0.57 (random effects: 95% CI = 0.46–0.71, $p < 0.01$; $I_2 = 56%$, $p = 0.06$).
- Overall survival:
 - The five included trials all reported OS. The HR for the OS favored Bev combined with PC (fixed effect: HR = 0.81; 95% CI = 0.71–0.92; $p < 0.01$), without significant heterogeneity ($I_2 = 0%$; $p = 0.48$) among the trials, and HR was calculated using a fixed

effects model. There was also no significant heterogeneity ($I^2 = 15\%$, $P = 0.32$) with regarding the effect of Bev on the OS after excluding the study published by Johnson et al., which was the only study that included patients with squamous cell histology.

- Overall response rates:
 - The fixed-effects model evaluation ($\chi^2 = 4.67$; $p = 0.32$, $I^2 = 14\%$), including 1,486 patients, showed an increased response rate in the Bev plus PC versus the PC along group (RR = 2.06, 95% CI = 1.73–2.44).
- Toxicities and safety:
 - Bev showed a significant increase in treatment-related deaths in patients with NLCLC (fixed effect: RR = 2.96; 95% CI = 1.46–5.99; $p = 0.003$).
 - According to the haematological toxicities (grade 3/4), the group that received PC plus Bev had higher rates of neutropenia (fixed effect: RR = 1.29; 95% CI = 1.12– 1.49; $p = 0.0006$). The proportions of febrile anemia, febrile neutropenia and thrombocytopenia were similar.
 - The non-haematologic toxicities were also more frequent for patients receiving PC plus Bev. These toxicities included haemoptysis (fixed effect: RR = 4.87; 95%CI = 1.13–20.90; $p = 0.03$), hypertension (fixed effect: RR = 6.89; 95% CI = 3.21–14.79; $p < 0.00001$), proteinuria (fixed effect: RR = 12.58; 95% CI = 2.61–60.57; $p = 0.002$) and bleeding events (fixed effect: RR = 4.59; 95% CI = 1.78–11.80; $p = 0.002$). There was no difference in the proportion of patients with thrombocytopenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis demonstrated that Bev significantly prolonged the PFS, OS and RR when combined with PC as first-line therapy in patients with non-squamous advanced NSCLC. This combination caused more adverse events and slightly increased the risk of treatment-related death. Thus, Bev plus PC can be considered a good option for reasonably selected target patients. Importantly, the patient's own value, complicated diseases and expected toxicity profile should be considered before making a treatment decision.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten bzw. EGFR Status).

Khan et al., 2018 [32].

Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer A meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to gather and analyze the available evidence (Evidence level I; Randomized Controlled Trials) comparing efficacy and safety of anti-programmed cell death-1 (PD1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) therapies and chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- Advanced non-small cell lung cancer.

Intervention/Komparator:

- comparing the anti-PD1/PD-L1 therapies with chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- until December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (n=3867)

Qualität der Studien:

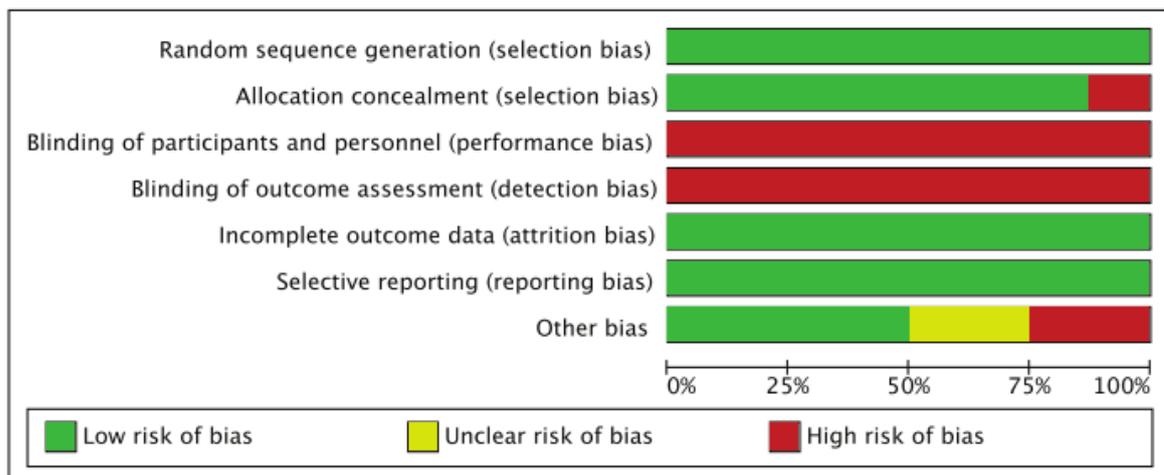


Figure 2. Risk of bias graph. +: low risk of bias; -: high risk of bias; ?: unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Anti-PD1/PD-L1 therapies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) resulted in better OS (HR 0.72 [95% confidence interval [CI] 0.63, 0.82; P<.00001]), PFS (HR 0.84 [95% CI 0.72, 0.97; P<.02]), and ORR (odds ratio [OR] 1.52 [95% CI 1.08, 2.14; P<.02]) in comparison to chemotherapy in advanced NSCLC.
- Improved safety was observed with anti-PD1/PD-L1 therapies (OR 0.31 [95%CI 0.26, 0.38; P<.00001]).
- Subgroup analysis: While ECOG PS 1, squamous cell type, current/former smoker, EGFR wild type, KRAS mutant, and absent CNS metastases subgroups were associated with better overall survival. Male sex, ECOG PS 1, never smoker, KRAS wild type and absent

CNS metastases subgroups were associated with better PFS. Histology types showed no association to PFS while EGFR mutant as well as wild type was associated with significant PFS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Anti-PD1/PD-L1 therapies represent better choice over chemotherapy in advance NSCLC. Immune response associated with PD1 pathway inhibition in NSCLC is more complex and could not be fully explained only by PD-L1 tumor expression and hence further investigations are warranted to identify more biomarkers. Proper selection of patients is recommended in order to derive full advantage of these agents. Further studies are needed to prove efficacy of these agents in first line treatment.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Zhao et al., 2018 [60].

Ceritinib Alone for Crizotinib-naive Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement Non-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review.

Fragestellung

to assess the discrepancies in the efficacy and safety of ceritinib in crizotinib-naive and crizotinib-pretreated patients with ALK rearrangement NSCLC detected by the whole body and intracranial responses.

Methodik

Population:

- patients with ALK rearrangement NSCLC

Intervention/Komparator:

- ceritinib for ALK-rearrangement NSCLC or metastases to the brain with crizotinib-naive versus crizotinib-pretreated patients → We compared ceritinib treatment for crizotinib-naive versus crizotinib-pretreated patients, with a restriction on treatment history. Thus, the phrase “patients received no previous ALK inhibitor crizotinib treatment and used ceritinib as initial therapy” was used to define the crizotinib-naive group, and the phrase “patients had received previous treatment with crizotinib followed by ceritinib at the time of relapse” was used to define the crizotinib-pretreated group.

Endpunkte:

- ORR, PFS, DCR, and ORR for intracranial metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- Until August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Effective Public Health Practice Project Tool (EPHPP).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 reports (7 trials) with 1015 participants

Charakteristika der Population:

Table 1 Primary Characteristics of Selected Studies

| Investigator | Mean Age, y | Patients, n | Female Sex, % | Never Smoked, % | Race (White, Asian, Other), % | Trial Phase | Adenocarcinoma, % | Brain Metastases, % | Previous Crizotinib Therapy, n/N (%) | ECOG PS Score ≤ 1, % |
|---------------------------|-------------|-------------|---------------|-----------------|-------------------------------|-------------|-------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Shaw et al ¹⁷ | 53.0 | 130 | 60.0 | 62.0 | 75, 22, 3 | I | 94.0 | 64.0 | Yes, 83/122 (68); no, 39/122 (32) | 87.0 |
| Kim et al ¹⁸ | 55.0 | 83 | 53.0 | 99.0 | 58, 42, 0 | I | 92.0 | 31.0 | No, 83/246 (34) | 65.0 |
| Kim et al ¹⁸ | 52.0 | 163 | 54.0 | 97.0 | 66, 29, 4 (black, 4) | I | 93.0 | 60.0 | Yes, 163/246 (66) | 16.0 |
| Crinó et al ²⁰ | 51.0 | 140 | 50.0 | NA | 60.0, 37.9, 2.1 | II | 92.1 | 71.4 | Yes | 85.7 |
| Felip et al ²¹ | 56.0 | 124 | 60.0 | NA | 38.7, 59.7, 0 | II | NA | 40.3 | No | NA |
| Soria et al ²² | 55.0 | 189 | 54.0 | 57.0 | 55, 40, 5 | III | 95.0 | 31.0 | No, 152/189 (80) | NA |
| Shaw et al ²³ | 54.0 | 115 | 59.0 | 62.0 | 70, 26, 2 (unknown, 2) | III | 97.0 | 57.0 | Yes, 115/115 (100) | NA |
| Hida et al ²⁴ | 45.5 | 24 | 66.7 | NA | 0, 95.8, 4.2 | NA | 91.7 | 79.2 | Yes | 79.2 |

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NA = not available; PS = performance status.
*This study included 2 subgroups of trials: 1 of ceritinib for crizotinib-naïve patients and 1 of ceritinib for crizotinib-pretreated patients.

Qualität der Studien:

- The quality of the studies was moderate to strong

Studienergebnisse:

- The pooled efficacy parameters were as follows:
 - ORR, 56.9% (95% confidence interval [CI], 53.6%-60.1%); PFS, 8.26 months (95% CI, 6.18-11.07 months); intracranial ORR, 41.3% (95% CI, 35.3%-47.6%); and intracranial disease control rate, 79.8% (95% CI, 73.8%-84.7%).
- The pooled ceritinib for crizotinib-naïve showed a trend toward greater ORR and longer PFS compared with ceritinib for crizotinib-pretreated (68.9% and 14.62 months vs. 48.2% and 6.32 months, respectively).
- The intracranial ORR for ceritinib as the initial regimen was 50.6% compared with 33.6% for crizotinib-pretreated.
- The discontinuation and dose reduction rates were 3.1% and 38.4%, respectively. The most common grade 3/4 adverse effects were increased alanine aminotransferase (25.5%), increased g-glutamyltransferase (12.6%), and increased aspartate aminotransferase (11.1%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of the present systematic review have shown that the second-generation ALK-TKI ceritinib might be the preferential choice for patients with advanced or metastatic ALK-rearrangement NSCLC, especially crizotinib-naïve patients. The adverse events of ceritinib have been mild to moderate. Although further studies are required to determine the optimal approach for the sequence of treatment lines in clinical practice, our findings lend support to the use of ceritinib for crizotinib-naïve patients with better results compared with its use for crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC.

Ramos-Esquivel et al., 2017 [40].

Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials.

Fragestellung

To compare the efficacy and toxicity of anti-programmed cell death receptor 1 (PD-1) and antiprogrammed cell death ligand 1 (PD-L1) versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

Intervention/Komparator:

- chemotherapy versus any anti-PD-1/anti-PD-L1 agent used as monotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- in May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 trials that enrolled 2737 patients → majority of patients had wild-type EGFR non-squamous NSCLC.

Charakteristika der Population:

| Table 1 General characteristics of the included trials | | | | |
|--|--|---|---|---|
| First author (trial) | Rittmeyer <i>et al</i> (OAK) ⁹ | Herbst <i>et al</i> (KEYNOTE-010) ⁸ | Borghaei <i>et al</i> (CheckMate 057) ¹¹ | Brahmer <i>et al</i> (CheckMate 017) ¹⁰ |
| Immunotherapy | Atezolizumab | Pembrolizumab | Nivolumab | Nivolumab |
| Patient's characteristics and definition of treatment | | | | |
| Median age (years) (range) | 64.0 (30–85) | 62.66 (56–69) | 62 (21–85) | 63 (39–85) |
| Disease stage (n (%)) | IIIB and IV (non-specified) | Advanced (non-specified) | IIIB: 44 (8) IV: 538 (92) | IIIB: 53 (19) IV: 217 (80) Not reported: 2 (1) |
| Performance status (n (%)) | ECOG 0: 315 (37) ECOG 1: 535 (63) | ECOG 0: 49 (32) ECOG 1: 102 (67) ECOG 2: 1 (1) | ECOG 0: 179 (31) ECOG 1: 402 (69) Unknown: 1 (<1) | ECOG 0: 64 (24) ECOG 1: 206 (76) Unknown: 1 (<1) |
| Histology (n (%)) | Non-squamous: 628 (74) Squamous: 222 (26) | Non-squamous: 724 (70.1) Squamous: 222 (21.5) Other: 25 (2.4) Unknown: 62 (6.0) | Non-squamous: 582 (100) | Squamous: 272 (100) |
| EGFR mutation negative (n (%)) | 628 (74) | 875 (84.70) | 500 (86) | Not reported |
| EGFR mutant (n (%)) | 85 (10) Unknown: 137 (16) | 86 (8.32) Unknown: 72 (6.96) | 82 (14) | Not reported |
| Positive ALK translocation (n (%)) | 2 (<1) | 8 (<1) | 21 (4) | Not reported |
| Positive KRAS mutation (n (%)) | 59 (7) | Not reported | 62 (11) | Not reported |
| Previous treatment | Chemotherapy: 1011 (97.9) Immunotherapy: 4 (<1) EGFR tyrosine kinase inhibitor: 143 (13.8) ALK inhibitor: 10 (<1) | Chemotherapy: 1011 (86.5) Immunotherapy: 4 (<1) EGFR tyrosine kinase inhibitor: 143 (12.24) ALK inhibitor: 10 (<1) | Platinum-based therapy: 582 (100) EGFR tyrosine kinase inhibitor: 53 (9) ALK inhibitor: 3 (1) | Platinum duplet chemotherapy: (Paclitaxel 34%, gemcitabine 44%, etoposide 13%) EGFR tyrosine kinase inhibitor: 3 (1) |

(...)

Qualität der Studien:

- All included trials were open-label with high risk of performance and detection bias. Selection bias was likely to occur in one trial due to unmask allocation

Studienergebnisse:

- The use of anti-PD-1/anti-PD-L1 agents (atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab) was associated with better OS in comparison with docetaxel alone (HR: 0.69; 95% CI 0.63 to 0.75; $p < 0.00001$).
- Similarly, the PFS and duration of response was significantly longer for patients receiving immunotherapy (HR: 0.85; 95% CI 0.75 to 0.96; $p = 0.007$ and HR: 0.32; 95% CI 0.24 to 0.43; $p < 0.00001$, respectively) versus single agent chemotherapy.
- The overall response rate was also higher for patients who received any anti-PD-1/anti-PD-L1 therapy in comparison with docetaxel (OR: 1.77; 95% CI 1.26 to 2.50; $p = 0.001$).
- Regarding treatment-related side effects grade 3 or higher, patients who received immunotherapy experienced less events than patients allocated to docetaxel (OR: 0.19; 95% CI 0.12 to 0.30; $p < 0.00001$)
- Subgroup analyses
 - (...) Patients with wild-type EGFR were more likely to obtain an OS benefit from immunotherapy in contrast to patients with any EGFR mutation ($p = 0.005$). Similarly, patients with high PD-L1 expression on immunohistochemistry had better OS than their counterparts ($p = 0.0001$). Of note, the definition of high PD-L1 expression varied in each trial.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our findings show an OS improvement of anti-PD-1/anti-PD-L1 therapy versus docetaxel in previously treated advanced NSCLC. PFS, overall response and duration of response also favoured the use of checkpoint inhibitors when compared with chemotherapy. In terms of side effects, even though the toxicity profile is different between checkpoint inhibitors and chemotherapy, grade 3 or higher adverse events were more likely seen with docetaxel.

Zhao et al., 2018 [59].

Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis

Fragestellung

to estimate the relative efficacy and tolerability of bevacizumab in combination with different platinumbased doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC), attempting to identify the most and least preferable regimen to be used with bevacizumab for this population

Methodik

Population:

- advanced NS-NSCLC patients (first-line setting)

Intervention/Komparator

- least two of the following treatments:
 - platinumbased doublets with and without bevacizumab for untreated advanced NS-NSCLC were classified into six categories, taxane–platinum chemotherapy (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum chemotherapy (Gem–Pt), pemetrexed–platinum chemotherapy (Pem–Pt), taxane–platinum plus bevacizumab (Taxane–Pt1B), gemcitabine–platinum plus bevacizumab (Gem–Pt1B) and pemetrexed–platinum plus bevacizumab (Pem–Pt1B)

Endpunkte:

- OS, PFS, SAE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases and ClinicalTrials.gov until the end of June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Data of 8,548 patients from 18 randomized controlled trials (RCTs) receiving six treatments, including taxane–platinum (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum (Gem–Pt), pemetrexed–platinum (Pem–Pt), taxane–platinum1bevacizumab (Taxane–Pt1B), gemcitabine–platinum1bevacizumab

(Gem–Pt1B) and pemetrexed–platinum1bevacizumab (Pem–Pt1B), were incorporated into the analyses

Qualität der Studien:

- As for the risks of bias, one trial (Boutsikou et al.33) was rated with high overall risk of bias, as it had three rated with an unclear risk of bias. Among the remaining trials, eleven trials had two items and three trials had one item rated with unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Direct and indirect evidence of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were synthesized at the hazard ratio (HR) scale and evidence of objective response rate (ORR) and serious adverse events (SAE) were synthesized at the odds ratio (OR) scale.
- Taxane–Pt1B showed significant advantages in OS (HR=0.79, $p < 0.001$), PFS (HR=0.54, $p < 0.001$) and ORR (OR=2.7, $p < 0.001$) over Taxane–Pt with comparable tolerability (OR53.1, $p=0.08$).
- Gem–Pt1B showed no OS benefit compared to any other treatment.
- No significant differences were detected between Pem–Pt1B and Pem–Pt in four outcomes.
- In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt1B were ranked the first and second, respectively.

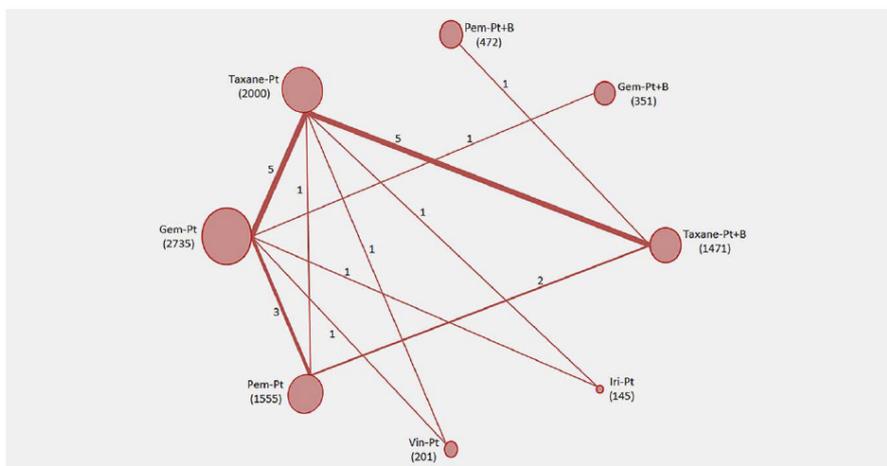


Figure 2. Network of all eligible trials assessing the six treatments in the first-line setting for advanced NS-NSCLC established for the Bayesian network meta-analysis. The size of the nodes is proportional to the number of patients (in parentheses) randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials (beside the line) comparing the connected treatments (nodes). Taxane–Pt + B, taxane–platinum plus bevacizumab; Gem–Pt + B, gemcitabine–platinum plus bevacizumab; Pem–Pt + B, pemetrexed–platinum plus bevacizumab; Taxane–Pt, taxane–platinum chemotherapy; Gem–Pt, gemcitabine–platinum chemotherapy; Pem–Pt, pemetrexed–platinum chemotherapy; Vin–Pt, vinorelbine–platinum chemotherapy; Iri–Pt, irinotecan–platinum chemotherapy. [Color figure can be viewed at

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in the first-line treatment for advanced NS-NSCLC, Taxane–Pt and Gem–Pt are the most and least preferable regimens to be used with bevacizumab, respectively. Adding bevacizumab to Pem–Pt remains unjustified because it fails to improve efficacy or tolerability. In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt1B are the best and second-best treatment for this population.

Lai et al., 2016 [34].

Risk of adverse events with bevacizumab addition to therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

Bevacizumab, a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor ligand, has shown survival benefits in the treatment of many types of malignant tumors, including non-small-cell lung cancer (NSCLC). We conducted this systematic review and meta-analysis to investigate the risk of the most clinically relevant adverse events related to bevacizumab in advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- treatment with or without bevacizumab in addition to concurrent chemotherapy and/or biological agent

Endpunkte:

- AEs classified as grade ≥ 3 by the National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (CTAE)

Recherche/Suchzeitraum:

- 2004 - 01/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 (3745)

Charakteristika der Population:

Table 1 Baseline characteristics of nine trials included for analysis

| Name of clinical trial | Author/year | Phase | Line of treatment | No of patients | Treatment regimens | Median age, y | Median PFS, m |
|------------------------|---------------------|-------|-------------------|----------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| NR | Johnson et al/2004 | II | First line | 99 | Bevacizumab 2.5 mg/kg/wk + PTX + CBP | NR | 4.3 |
| | | | | | Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP | NR | 7.4 |
| | | | | | PTX + CBP | NR | 4.2 |
| NR | Sandler et al/2006 | III | First line | 878 | Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP | NR | 6.2 |
| | | | | | PTX + CBP | NR | 4.5 |
| | | | | | | | |
| AVAIL | Reck et al/2009 | III | First line | 1,043 | Bevacizumab 5 mg/kg/wk + GEM + DDP | 59 | 6.7 |
| | | | | | Bevacizumab 2.5 mg/kg/wk + GEM + DDP | 57 | 6.5 |
| | | | | | Placebo + GEM + DDP | 59 | 6.1 |
| BeTa | Herbst et al/2011 | III | Second line | 636 | Bevacizumab 5 mg/kg/wk + erlotinib | 64.8 | 3.4 |
| | | | | | Placebo + erlotinib | 65 | 1.7 |
| JO19907 | Niho et al/2012 | II | First line | 180 | Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP | 61 | 6.9 |
| JO25567 | Seto et al/2014 | II | First line | 154 | Bevacizumab 5 mg/kg/wk + erlotinib | 67 | 16 |
| | | | | | Placebo + erlotinib | 67 | 9.7 |
| ERACLE | Galletta et al/2015 | III | First line | 118 | Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PEM + DDP | 62 | 8.3 |
| | | | | | maintenance with bevacizumab | | |
| | | | | | PEM + DDP maintenance with PEM | 60 | 8.1 |
| BEYOND | Zhou et al/2015 | III | First line | 276 | Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP | 57 | 9.2 |
| | | | | | PTX + CBP | 56 | 6.5 |
| PRONOUNCE | Zinner et al/2015 | III | First line | 361 | Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PEM + DDP | 65.4 | 5.49 |
| | | | | | maintenance with bevacizumab | | |
| | | | | | PEM + DDP maintenance with PEM | 65.8 | 4.44 |

Abbreviations: y, year; PFS, progression-free survival; m, month; NR, not reported; wk, week; PTX, paclitaxel; CBP, carboplatin; GEM, gemcitabine; DDP, cisplatin; PEM, pemetrexed.

Qualität der Studien:

- Three trials were double-blinded, randomized, placebo-controlled trials and had a Jadad score of 5. The other six trials had a Jadad score of 3.

Studienergebnisse:

- No observed heterogeneity for VTEs, GI perforation, hypertension, proteinuria, hemorrhagic events, or fatal AEs was found except for ATEs ($I^2=78.3\%$, $P=0.003$; Table 2). We thus used the random-effects model to pool the risk of ATEs related to bevacizumab.

Table 2 Relative risk of adverse outcomes for clinical trials included in the meta-analysis

| Adverse outcome (grade ≥ 3) | Trials (n) | No of patients (n) | | Incidence, % (95%) | | I^2 | Relative risk (95%) | P-value |
|--------------------------------------|---------------|------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------|-------|------------------------|---------|
| | | Bevacizumab, events/total | Controls, events/total | Bevacizumab | Controls | | | |
| ATEs | 4 | 32/1,079 | 16/877 | 2.6 (0.8%–7.9%) | 1.0 (0.2%–5.6%) | 78.3 | 2.83 (0.32–25.45) | 0.35 |
| VTEs | 7 | 58/1,919 | 30/1,470 | 1.6 (0.5%–4.5%) | 1.8 (0.6%–5.6%) | 14.0 | 0.98 (0.64–1.51) | 0.92 |
| GI perforation | 2 | 2/799 | 2/461 | 0.3 (0.1%–1.5%) | 0.6 (0.2%–1.9%) | 30.9 | 0.60 (0.09–4.10) | 0.60 |
| Hypertension | 8 | 162/1,870 | 22/1,428 | 8.2 (3.5%–17.8%) | 1.7 (0.7%–4.2%) | 0 | 5.34 (3.49–8.16) | <0.001 |
| Proteinuria | 6 | 32/1,491 | 0/1,083 | 2.5 (1.2%–5.3%) | 0 | 0 | 7.55 (2.26–25.22) | 0.001 |
| Hemorrhagic events | 9 | 72/2,051 | 17/1,607 | 3.6 (2.5%–5.0%) | 1.4 (0.9%–2.2%) | 0 | 2.61 (1.57–4.35) | <0.001 |
| Fatal adverse events | 8 | 89/1,977 | 51/1,530 | 4.6 (3.1%–6.7%) | 2.5 (1.2%–5.2%) | 43.9 | 1.21 (0.85–1.73) | 0.29 |

Note: $P \geq 50\%$ suggests high heterogeneity across studies.

Abbreviations: ATEs, arterial thromboembolic events; VTEs, venous thromboembolic events; GI, gastrointestinal.

- Summary RRs showed a statistically significant bevacizumab-associated increased risk in three of the adverse outcomes studied: proteinuria (RR =7.55), hypertension (RR =5.34), and hemorrhagic events (RR =2.61). No statistically significant differences were found for gastrointestinal perforation ($P=0.60$), arterial and venous thromboembolic events ($P=0.35$ and $P=0.92$, respectively), or fatal events ($P=0.29$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of bevacizumab to therapy in advanced NSCLC did significantly increase the risk of proteinuria, hypertension, and hemorrhagic events but not arterial/venous thromboembolic events, gastrointestinal perforation, or fatal adverse events.

Kommentare zum Review

- Eine der eingeschlossenen Primärstudien untersuchte Patienten in der 2. Linie, alle anderen bezogen sich auf die 1. Linie.
- Der EGFR- oder ALK-Mutationsstatus der Patienten ist nicht untersucht/ dargestellt.

Xiao et al., 2016 [55].

Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To assess the efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) through a trial-level meta-analysis.

Methodik

Population:

- chemotherapy-naïve advanced nonsquamous NSCLC patients

Intervention:

- pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy

Komparator:

- platinum plus other first-line chemotherapy

Endpunkte:

- ORR, PFS; OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2,551 patients with advanced nonsquamous NSCLC from 10 trials

Charakteristika der Population:

Table 1 Baseline characteristics of ten trials included for meta-analysis

| Source | Country | Chemotherapy regimen | Patients enrolled | Median age (years) | Median OS (months) | Median PFS (months) | ORR (%) |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------|
| Scagliotti et al ⁹ | Multicenter | Pemetrexed + cisplatin | 618 | NR | 11.8 | 5.3 | NR |
| | | Gemcitabine + cisplatin | 614 | NR | 10.4 | 4.7 | NR |
| Gronberg et al ¹⁰ | Multicenter | Pemetrexed + carboplatin | 162 | 64 | 7.8 | NR | NR |
| | | Gemcitabine + carboplatin | 167 | 66 | 7.5 | NR | NR |
| Rodrigues-Pereira et al ²⁰ | Multicenter | Pemetrexed + carboplatin | 106 | 60.1 | 14.9 | 5.8 | 36 |
| | | Docetaxel + carboplatin | 105 | 58.9 | 14.7 | 6 | NR |
| Kim et al ⁴ | Japan | Pemetrexed + carboplatin | 49 | 63 | 24.3 | 7.9 | 51 |
| Kawano et al ¹⁵ | Japan | Pemetrexed + cisplatin | 50 | 60 | 22.2 | 4.3 | 44.00 |
| Zhang et al ²¹ | People's Republic of China | Pemetrexed + platinum | 105 | 54 | 16.69 | NR | NR |
| | | Gemcitabine + platinum | 100 | 55 | 16.66 | NR | NR |
| Belani et al ¹⁶ | USA | Pemetrexed + cisplatin | 57 | 59 | 15.9 | 7.1 | 26 |
| Kanazawa et al ¹⁷ | Japan | Pemetrexed + carboplatin | 41 | 63 | 16.2 | 4.7 | 37 |
| Yu et al ¹⁸ | People's Republic of China | Pemetrexed + platinum | 59 | 54.9 | 20.8 | 7 | 28 |
| Paz-Ares et al ¹⁹ | Multicenter | Pemetrexed + cisplatin | 318 | 60 | 11.5 | 5.6 | 32.08 |

Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate; NR, not reported.

Qualität der Studien:

- Four of the included trials did not mention the blinding of allocation clearly in the randomization process and thus had Jadad scores of 3.

Studienergebnisse:

- Overall, a total of 1,565 patients with advanced nonsquamous NSCLC receiving PPC and 986 with other platinum-based doublet chemotherapy were included; the pooled median PFS and OS were 5.7 and 16.05 months, respectively.
- A total of 680 patients from seven trials receiving PPC as first-line chemotherapy were included for ORR analysis. The pooled overall response rate was 37.8% (95% CI: 31.7%–

44.3%). There was significant heterogeneity between the trials ($I^2=56.9\%$, $P=0.031$), and the pooled overall response was performed using a random-effects model.

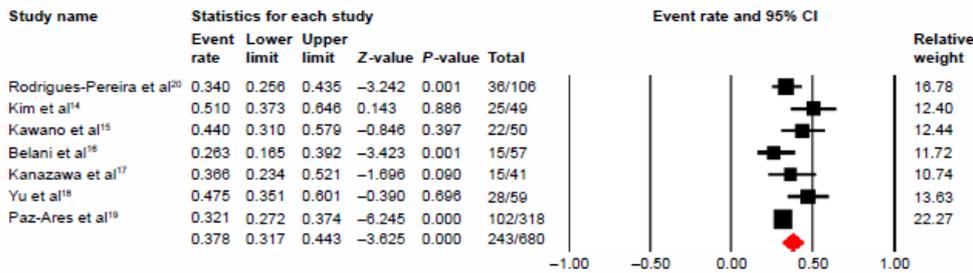


Abbildung 1: Random-effects model of ORR (95% CI) for pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy.

- All of the four RCTs reported OS data. The pooled results demonstrated that PPC significantly improved OS in comparison with other platinum-based doublet chemotherapy treatments (0.86, 95% CI: 0.77–0.97, $P=0.01$) using a fixed-effects model ($I^2=0\%$, $P=0.65$).

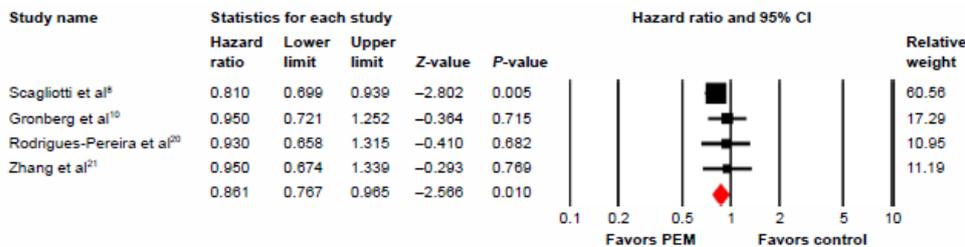


Abbildung 2: Fixed-effects model of HR (95% CI) of OS associated with PEM plus platinum versus other platinum-based chemotherapy.

- Two of four RCTs reported PFS data. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that PPC tends to improve PFS by giving HR 0.90(not significant), compared with other platinum-based doublet chemotherapy in advanced nonsquamous NSCLC patients. There was no significant heterogeneity between trials ($I^2=0\%$, $P=0.95$), and the pooled HR for PFS was performed by using fixed-effects model.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- In conclusion, pemetrexed plus platinum doublet regimen is an efficacious treatment for advanced nonsquamous NSCLC patients. Our findings support the use of pemetrexed plus platinum doublet regimens as first-line treatment in advanced nonsquamous NSCLC patients because of its potential survival benefits. Further investigation of this regimen as first-line treatment in nonsquamous NSCLC patients is still warranted.

Kommentare zum Review

- Der Mutationsstatus der Patienten in beiden Publikationen ist nicht dargestellt. Es ist daher nicht bekannt ob und in welchem Umfang Patienten mit einer EGFR oder ALK positive Mutation in den zugrunde liegenden Studien eingeschlossen wurden.

Su Q et al., 2017 [48].

PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option: systems assessment

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Jiang Qi et al., 2018 [31].** Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer
- **Huang, G., 2018 [30].** The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis
- **Zhuansun Y, et al. [63].** Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials
- **Ramos-Esquivel, A. [40].** Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials
- **Ellis, P., 2017 [6].** Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review
- **Zhou G-W., 2016 [62].** Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer A meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

We conducted a meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) to determine the efficacy and safety of PD-1 or PD-L1 antibodies compared with standard second-line therapy docetaxel alone and to assess the possible association between the level of PD-L1 and the prognosis of PD-1/PD-L1 antibodies in patients of advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- histological confirmed SQ and/or NSQ non-small cell lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1

Komparator:

- Docetaxel

Endpunkt:

- OS, PFS, ORR, PD-L1 expression rate and adverse events (AEs) with grades 1-4 and 3/4.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane library, Embase, PubMed, China hospital knowledge database, China National Knowledge Infrastructure, Wangfang Data and Weipu Data

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=3579)

Charakteristika der Population:

- one had data from SQ-NSCLC patients, while another one had data from NSQ-NSCLC patients, and the remaining three studies had data from both SQ and NSQ NSCLC patients.

Table 1: Characteristics of the eligible RCTs included in the meta-analysis

| study[year] | Study type | histology | endpoint | Treatment arms | Patients | CR+PR(%) | OS(m) | PFS(m) |
|------------------------|------------|------------|----------|---------------------------|----------|-----------|-------|--------|
| Borghaei et al. [2015] | RCT III | NSQ | OS | nivolumab 3mg/kg q2w | 292 | 56(19%) | 12.2 | 2.3 |
| | | | | DOX 75mg/m2 q3w | 290 | 36(12%) | 9.4 | 4.2 |
| Brahmer et al. [2015] | RCT III | SQ | OS | nivolumab 3mg/kg q2w | 135 | 27(20%) | 9.2 | 3.5 |
| | | | | DOX 75mg/m2 q3w | 137 | 12(9%) | 6.0 | 2.8 |
| Fehrenbacher[2016] | RCT II | SQ and NSQ | OS | atezolizumab 1200mg q3w | 144 | 21(14.6%) | 12.6 | 2.7 |
| | | | | DOX 75mg/m2 q3w | 143 | 21(14.7%) | 9.7 | 3.0 |
| Herbst et al. [2015]1 | RCT III | SQ and NSQ | OS | pembrolizumab 2mg/kg q2w | 344 | 62(18.0%) | 10.4 | 3.9 |
| | | | | DOX 75mg/m2 q3w | 343 | 32(9.3%) | 8.5 | 4.0 |
| Herbst et al. [2015]2 | RCT III | SQ and NSQ | OS | pembrolizumab 10mg/kg q2w | 346 | 64(18.5%) | 12.7 | 4.0 |
| | | | | DOX 75mg/m2 q3w | 343 | 32(9.3%) | 8.5 | 4.0 |
| Rittmeyer et al.[2017] | RCT II | SQ and NSQ | OS | atezolizumab 1200mg q3w | 425 | 58(13.6%) | 13.8 | 2.8 |
| | | | | DOX 75mg/m2 q3w | 425 | 57(13.4%) | 9.6 | 4.0 |

RCT: randomized controlled trials; SQ: Squamous non small cell lung cancer; NSQ: Non-squamous non small cell lung cancer; DOX: docetaxel

Qualität der Studien:

A

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Borghaei 2015 | ? | ? | ? | + | ? | + | ? |
| Brahmer 2015 | + | ? | ? | + | ? | + | ? |
| Fehrenbacher 2016 | + | + | ? | + | + | + | ? |
| Herbst 2015 | + | + | + | + | + | + | ? |
| Rittmeyer 2017 | + | + | ? | + | + | + | ? |

Studienergebnisse:

Overall survival:

- Compared with docetaxel, we observed a significant decrease (31%) in the risk of death in PD-1/ PD-L1 antibody group (HR 0.69, 95% CI: 0.63-0.75, $p < 0.001$; I² = 0%).

Progression free survival analysis

- The PD-1/PD-L1 antibodies displayed significant improvement in PFS of advanced NSCLC patients, with HR value of 0.87 (95% CI: 0.80-0.94; $p < 0.001$).

Overall response rate (ORR)

- overall RR value of 1.53, (95% CI: 1.16-2.01, $P = 0.003$; I² = 59.2%) in favor of PD-1/PD-L1 antibodies

Adverse events analysis

- PD-1/PD-L1 antibodies showed significant increase in the incidence rate of grade 1-4 adverse events (AEs). The overall RR value for AE was 0.77 (95% CI: 0.74-0.79; $P = 0.000$).
- Patients receiving PD-1/PD-L1 antibodies showed significant decrease in grade 3-4 AEs with overall RR value of 0.33; 95% CI: 0.22-0.51, $P < 0.001$.

Referenzen

15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123-35.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
17. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal- Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1837-46.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1540-50.
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated nonsmall-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389: 255-65.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis study indicated that PD-1/PD-L1 antibodies treatment indeed has beneficial effects on advanced NSCLC patients in comparison to docetaxel monotherapy, along with displaying few adverse events.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Peng TR et al., 2017 [39].

Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

The purpose of this study is to evaluate the efficacy and adverse effects of nivolumab and pembrolizumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) by meta-analysis.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC after first-line chemotherapy

Intervention:

- anti-PD-1 antibody

Komparator:

- other

Endpunkt:

- Objective response rate (ORR), overall survival (OS), and progression-free survival (PFS).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, ASCO abstracts, clinicaltrials.gov and Cochrane Databases: August 31, 2016, limited to the English language

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population:

- A total of 2 studies compared nivolumab therapy versus docetaxel chemotherapy and 1 study compared pembrolizumab therapy versus docetaxel chemotherapy
- Borghaed, 2015: Stage IIIB or IV, recurrent non-squamous NSCLC after radiation therapy or surgical resection; Nivolumab: 2mg/kg; Docetaxel: 75mg/m² Q3W
- Brahmer, 2015: Stage IIIB or IV squamous-cell NSCLC who had disease recurrence after one prior platinum-containing regimen were eligible for participation in study. Nivolumab: 2mg/kg; Docetaxel: 75 mg/m² Q3W
- Herbst, 2016: Patients, with progression, after two or more cycle of platinum-doublet chemotherapy, PD-L1 expression on at least 1% tumor cells. Pembrolizumab: 2mg/kg, 10mg/kg; Docetaxel: 75mg/m² Q3W

Qualität der Studien:

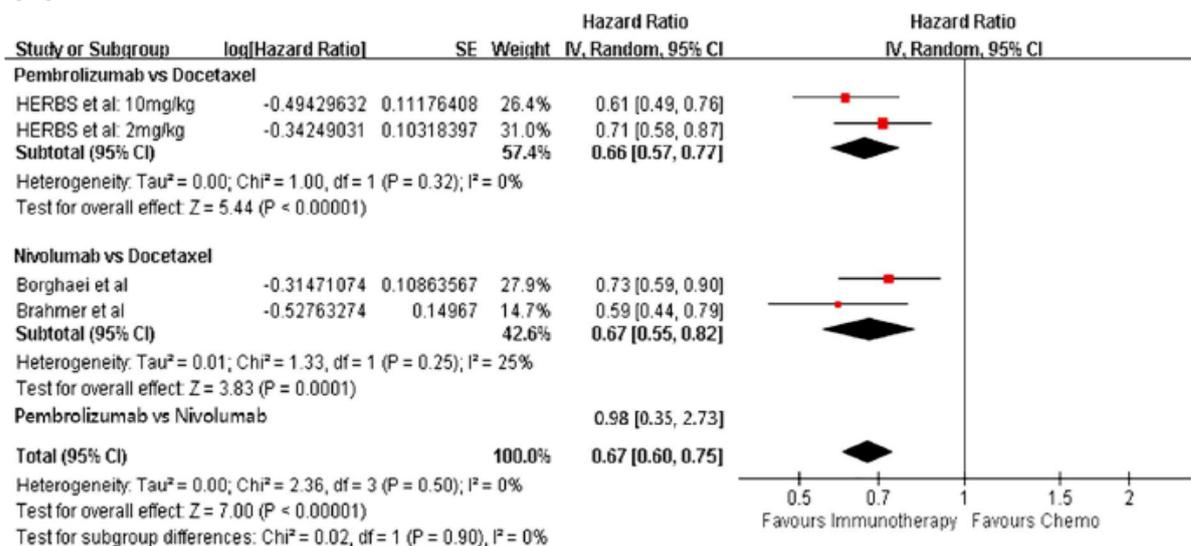
Table 2
The quality assessment of three randomized controlled trials included.

| Reference | Patients (N) | Adequate sequence generation | Allocation concealment | Blinding | Incomplete outcome data addressed | Free of selective reporting | Free of other bias* |
|-----------------|--------------|------------------------------|------------------------|----------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Herbs et al. | 1034 | Yes | Yes | No | Yes | Yes | Yes |
| Borghaei et al. | 582 | Yes | Unclear | No | Yes | Yes | Yes |
| Brahmer et al. | 272 | Yes | Unclear | No | Yes | Yes | Yes |

Note: *Other bias refers to selective bias and measurement bias.

Studienergebnisse:

Overall survival



Progression-free survival

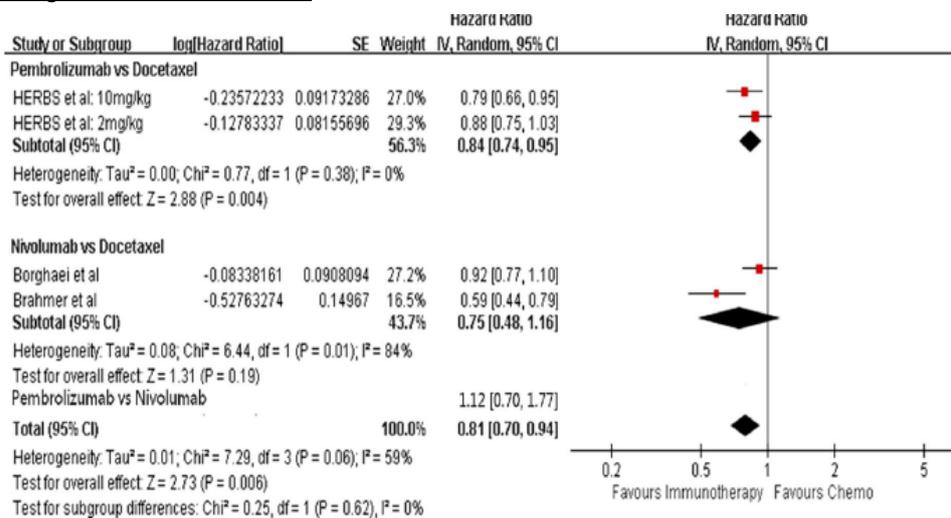


Fig. 3. Meta-analysis results of (A) OS and (B) PFS.

Any grade AEs and grade 3/4/5 AEs

- The OR of adverse events of grades 3 or higher for immunotherapy versus docetaxel is 0.16 (95% CI, 0.08–0.34). The result shows that the rates of adverse events of grades 3 or higher in immunotherapy are lower than those of docetaxel.
- The indirect estimate of the OR of adverse events of grades 3 or higher, showed that pembrolizumab was more common than nivolumab (OR: 3.44, 95% CI, 1.87–6.32). But the rates of pneumonitis and hypothyroidism of any grade were occurred not significantly difference between two group (OR: 0.25, 95% CI, 0.03–1.74, OR: 1.46, 95% CI, 0.06–33.7, respectively)

Referenzen

- [8] J. Brahmer, K.L. Reckamp, P. Baas, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-smallcell lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 123–135.
- [9] H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 1627–1639.
- [17] R.S. Herbst, P. Bass, D.W. Kim, et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KETNOTE-010): a randomized controlled trial, *Lancet* 387 (10027) (2016) 1540–1550.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PD-1 inhibitors have a statistical superiority of survival and safety benefit over docetaxel in patients with advanced, previously treated squamous or nonsquamous-cell NSCLC. Pembrolizumab and nivolumab have demonstrated similar survival benefits in patients with advanced NSCLC after chemotherapy, whereas nivolumab may have an advantage for its lower chances of serious adverse events and economic superiority over pembrolizumab.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Wu D et al., 2017 [53].

Which treatment is preferred for advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor in second-line therapy? A meta-analysis comparing immune checkpoint inhibitor, tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy

Fragestellung

We compared the efficacy of PD-1/PD-L1 antibody, first-generation EGFR-TKI and chemotherapy in second- or third-line setting with Bayesian indirect method that allowed for combining direct and indirect evidence, aiming to identify the optimum treatment that could provide best survival benefit for advanced NSCLC patients with WT EGFR tumors.

Methodik

Population:

- pre-treated patients with advanced NSCLC, defined as unresectable locally advanced, metastatic or recurred disease (stage IIIB or IV).

Intervention + Komparator:

- two or more treatments among standard chemotherapy, first-generation EGFR-TKI and PD-1/PD-L1

Endpunkt:

- hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) for OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane databases and EMBASE January 2017, with no date and language restriction

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration method

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 open-labeled, randomized Phase II/III trials accruing 6462 patients with advanced NSCLC were finally included in this meta-analysis. 3341 patients bearing WT EGFR tumors

Charakteristika der Population:

- Eastern Cooperative Oncology Group or World Health Organization performance status of 0 to 2
- All the four trials containing PD-1/PD-L1 antibody arm used FDA-approved dose. Three of them were performed in second- or third-line setting, the other one were second- setting [26].
- All 12 trials containing chemotherapy arm used recommended drugs (single-agent docetaxel or pemetrexed is standard second- or higher- line treatment) with standard dosing schedule.
- All the 8 trials containing EGFR-TKI arm used standard dosing schedule (erlotinib, 150 mg orally daily; gefitinib, 250 mg orally daily). Among these trials, five were second-line setting, and three were second- or third-line setting.
- Five trials majorly comprised of white patients, while the other three majorly included Asian patients.

Qualität der Studien:

- The included trials were overall low risk
- Sequence was adequately generated in all trials.
- Allocation concealment was adequately performed in nine trials, not detailed in one trials and undone in two trials.
- Though all trials were designed as open-labeled, six of them blinded assessment of outcome by independent, central radiologic reviews or independent review committee.
- The reasons for excluding patients in all trials were sufficient and ITT principle was followed. No evidence of selective reporting was found.
- Additionally, other source of bias was found in two trials: one were halted prematurely, two had biased baseline characteristics, and the other one had imbalanced number of patients underwent crossover.

Studienergebnisse:

Overall survival

- no evidence of significant inter-study heterogeneity for OS or PFS was identified (I² = 0% and 27%, respectively).
- The pooled fixed-effect models showed that treatment of PD-1/PDL1 antibody was more effective in improving OS and PFS than chemotherapy in WT EGFR patients, with an estimated HR of 0.67 (95% CI 0.60-0.75, p < 0.001)
- no significant difference for OS was identified between chemotherapy and EGFR-TKI.

Progression-free survival

- 9 out of 12 trials accruing 2454 patients.[17-19, 24, 26, 28-30, 32, 33]
- Treatment of PD-1 antibody significantly improved PFS compared with chemotherapy (HR 0.83 95% CI 0.73-0.95, p = 0.007)
- treatment of chemotherapy significantly improved PFS compared with TKI (HR 0.75 95% CI 0.66-0.84, p < 0.001).

Subgroup analysis

- there was a trend to favor chemotherapy than TKI in second-line setting, though the p value did not reach a significance threshold (HR 0.85, 95% CI 0.71-1.01, p = 0.06).

Referenzen

- Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 981-8.
- Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Iyata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1902-8.
- Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, Chen ZH, Yan HH, Song Y, Chen JH, Feng WN, Xu CR, Wang Z, et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. *Ann Oncol.* 2014; 25: 2385-91.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braithe F, Waterkamp D, He P, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016; 387: 1837-46.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *The Lancet.* 2016; 387: 1540-50.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardielli F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017; 389: 255-65.
- Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet.* 2008; 372: 1809-18.
- Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Liao ML, Bischoff H, Reck M, Sellers MV, Watkins CL, Speake G, Armour AA, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 744-52.
- Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, Johannsdottir HK, Klughammer B, Gonzalez EE. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 300-8.
- Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofilakis C, Kotsakis A, Papakotoulas P, Rapti A, Agelidou M, Agelaki S, Vamvakas L, Samonis G, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer.* 2013; 119: 2754-64.

32. Li N, Ou W, Yang H, Liu QW, Zhang SL, Wang BX, Wang SY. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISHpositive lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2014; 120: 1379-86.

33. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, Grossi F, Pas TD, de Marinis F, Bearz A, Floriani I, Torri V, Bulotta A, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 713-21.

Anmerkung/Fazit der Autoren

For pretreated WT EGFR patients, PD-1/PD-L1 antibody can be a preferable option. For the ones who are not candidates for PD-1/PD-L1 antibody therapy, chemotherapy is preferred. TKI may be only considered for the ones who have bad performance status.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Sheng Z et al., 2017 [46].

The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor A Meta-analysis of 25 RCTs

Fragestellung

To determine the efficacy of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with wild-type (WT) EGFR tumors.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)

Intervention:

- first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib).

Komparator:

- standard chemotherapy or placebo

Endpunkt:

- progression-free survival (PFS), and (or) overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, the Cochrane controlled trials register and the Science Citation Index: up to September 2014 and written in English

Qualitätsbewertung der Studien:

- (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 RCTs enrolling more than 4467 patients
- 14 trials of EGFR-TKIs versus chemotherapy (5 for first-line treatment, 9 for second/third-line), 6 trials of EGFR-TKIs versus placebo (1 for first-line treatment, 2 for second/thirdline treatment, 3 for maintenance treatment),

Qualität der Studien:

- All included trials were open-labeled. Random sequence generation and allocation concealment were performed adequately in most of the trials. None was blinded. Only 1 trial that was exclusively designed for WT EGFR patients reported intention-to-treat analyses, and description of dropouts.²⁵

Studienergebnisse:

- Effect of EGFR-TKIs Versus Chemotherapy on PFS:
 - Using random-effects model, the pooled analysis showed a significantly shorter PFS with EGFR-TKIs than with chemotherapy in the patients with WT EGFR (HR, 1.37; 95% confidence interval [CI]: 1.10, 1.72; $P = 0.006$) (Fig. 1). A statistically significant heterogeneity was noted in this analysis ($I^2 = 77\%$, $P < 0.001$). The funnel plot asymmetry can also be explained by the 3 outlying small trials of <50 patients with WT EGFR (ML 20322, V-15-32, KCSG-LU08-01) that caused heterogeneity, rather than by a publication bias. To strengthen the results of the present meta-analysis and decrease the heterogeneity, the inclusion criteria were strictly set in the subgroup analysis. Three small trials including <50 patients with WT EGFR were excluded, so the effect of EGFR-TKIs versus chemotherapy could be clearly evaluated further. Both these trials of first-line treatment (HR, 2.15; 95% CI: 1.68, 2.76; $P < 0.001$) and those of second-line/third-line treatment (HR, 1.35; 95% CI: 1.13, 1.61) showed significant improvement in PFS with chemotherapy over TKIs, but the subgroup difference reached the level of statistical significance in meta-regression analysis ($P = 0.018$) (Table 2). However, the heterogeneity was relative low within each subgroup ($I^2 = 40\%$ or 43% , $P = 0.17$ or 0.12 , respectively). In the other 2 predefined subgroup analyses by kinds of TKI agents and EGFR mutation analysis methods, the treatment effects were similar between the subgroups.
- Effect of Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone on PFS:
 - The pooled results of the 4 trials showed that the patients treated with a combination of EGFR-TKIs and chemotherapy had a more pronounced PFS benefit than those treated with chemotherapy alone (HR, 0.83; 95% CI: 0.71, 0.96; $P = 0.01$). And, this benefit was consistent across those trials (heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $P = 0.72$). Three of the 4 trials were conducted using EGFR-TKIs in combination with standard platinum doublet chemotherapy for previously untreated patients with WT EGFR. When pooling them, the therapeutic advantage for the concurrent addition of EGFR-TKIs to standard first-line platinum doublet chemotherapy was still statistically significant (HR, 0.82; 95% CI: 0.68, 0.98; $P = 0.03$).
- Indirection Comparison of EGFR-TKIs Combined With Chemotherapy Versus EGFR-TKIs Alone:

- Compared with standard platinum doublet chemotherapy as first-line treatment, EGFR-TKIs alone were inferior in terms of PFS (HR, 2.15; 95% CI: 1.68, 2.76; $P < 0.001$) in WT EGFR patients. For patients with WT EGFR tumors, indirect comparison of EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs alone showed a PFS benefit (HR, 0.38; 95% CI: 0.32, 0.46; $P < 0.001$) when using standard platinum-based doublet chemotherapy as the common comparator in the first-line setting.
- Effect of EGFR-TKIs Versus Control on OS
 - No statistically significant difference was observed in terms of OS (HR, 0.99; 95% CI: 0.91, 1.08; $P = 0.87$). The summary HRs were 1.08 (95% CI: 0.97, 1.21; $P = 0.87$) for EGFR-TKIs versus chemotherapy, 0.93 (95% CI: 0.77, 1.12; $P = 0.45$) for EGFR-TKIs versus placebo, 0.91 (95% CI: 0.77, 1.07; $P = 0.26$) for EGFR-TKIs added to chemotherapy versus chemotherapy alone, respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found that in patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, EGFR-TKIs were inferior to standard chemotherapy both for first-line treatment and for second-line/third-line treatment.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Créquit P et al., 2017 [5].

Comparative efficacy and safety of secondline treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

Our objective was to assess the comparative effectiveness and tolerability of all second-line treatments for advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR by a systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

- Advanced NSCLC (stage IIIB unsuitable for radical radiotherapy or surgery and stage IV) with wild-type or unknown status for EGFR; second- and third-line therapy

Intervention:

- docetaxel pemetrexed, erlotinib, and gefitinib

Komparator:

- chemotherapy (e.g., docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion

Endpunkt:

- overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), objective response (ObR), defined as a complete response or a partial response according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [11], the number of serious adverse events (SAEs), quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, and the US Food and Drug Administration website: up to June 6, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 102 trials (n=29864)

Charakteristika der Population:

- Overall, 62% of patients were male, the mean age was 61 years, 81% had stage IV cancer, 80% were smokers, and 92% had a performance status score 0–1.
- In all, 26 trials (27%), including 4659 patients (13%), involved only Asians and 78 (76%) were of patients with both SCC or NSCC.
- Second-line only: 50 trials (49%) and second- and third line 41 studies (40%)

Qualität der Studien:

- Only 47 trials (46%) described an adequate random sequence generation and 37 (36%) an adequate treatment allocation concealment. Patients and care providers were blinded in 29 trials (28%), and outcome assessors in 41 trials (40%).

Studienergebnisse:

Overall survival

- Eighteen treatments were significantly more effective than placebo in terms of OS.
- Nivolumab was more effective than docetaxel (HR 0.69, 95% CrI 0.56–0.83), pemetrexed (HR 0.67, 95% CrI 0.52–0.83), erlotinib (HR 0.68, 95% CrI 0.53–0.86), and gefitinib (HR 0.66, 95% CrI 0.53–0.83).
- Pembrolizumab, atezolizumab, and pemetrexed plus erlotinib were also significantly more effective than docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib. The τ value was close to 0 ($\tau = 0.04$).
- Erlotinib plus cabozantinib, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, and pemetrexed plus erlotinib represented the five most effective treatments in terms of OS
- Pairwise meta-analysis suggested a statistically significant OS benefit of nivolumab, atezolizumab, and docetaxel plus ramucirumab against docetaxel and pemetrexed plus erlotinib against pemetrexed.

Progression-free survival

- Pairwise meta-analyses suggested that, for PFS, treatment combinations often performed better when compared to a single treatment for most comparisons, heterogeneity was 0. The largest heterogeneity was for gefitinib versus pemetrexed ($\tau = 0.51$).
- According to the NMA results, erlotinib plus cabozantinib was more effective than docetaxel (HR 0.39, 95% CrI 0.18–0.84), pemetrexed (HR 0.38, 95% CrI 0.18–0.82), erlotinib (HR 0.37, 95% CrI 0.18–0.78), and gefitinib (HR 0.38, 95% CrI 0.18–0.82).
- Cabozantinib and pemetrexed plus erlotinib were also significantly more effective than docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib. The heterogeneity was larger as compared with OS ($\tau = 0.15$).
- Additionally, combinations of dual-targeted therapies (erlotinib plus pazopanib) or chemotherapy plus targeted therapy (paclitaxel plus bevacizumab) appeared to be among the most effective treatments

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our NMA revealed that immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab) and pemetrexed plus erlotinib might be more efficacious for OS than the four recommended treatments (docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib) and highlighted the relatively poor performance of these four treatments. The assessment of safety and patient reporting outcomes was uncertain because of a lack of reporting.

Kommentare zum Review

- 81% der Patienten mit Stadium IV, jedoch keine separaten Analysen.

Ma H et al., 2016 [37].

The Efficacy of Erlotinib Versus Conventional Chemotherapy for Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer

Fragestellung

A meta-analysis to compare the efficacy of erlotinib and chemotherapy for advanced NSCLC

Methodik

Population:

- All the patients who were diagnosed as advanced NSCLC using pathology and cytology tests were eligible for the systematic review.

Intervention / Komparator:

- the intervention is erlotinib alone, the comparison is conventional chemotherapy regardless any regimens or cycles.

Endpunkt:

- overall survival (OS), objective response (ORR), progress-free survival (PFS), and 1-year survival rate (OSR)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies which involved a total of 3559 participants, met the inclusion criteria and were thus included in the final analysis.

Charakteristika der Population:

- All 14 trials were open-label.

TABLE 1. The Main Study Characteristics

| Study | Phase | Line of Treatment | Intervention Regimen | Control Regimen | Participants | EGFR Mutation Testing | EGFR Mutants (N) |
|---------------------------------|-------|-------------------|--|---|--------------|-----------------------|------------------|
| Lilenbaum et al ³¹ | II | NA | E 150 mg/day | Ca (AUC = 6) plus Pa (200 mg/m ²) | 52/51 | Yes | NA/5 |
| Zhou et al ^{34,37} | III | 1 | E 150 mg/day | G 1000 mg/m ² D1,8 plus C (AUC = 5) D1 | 82/72 | Yes | 82/72 |
| Stinchcombe ³⁹ | II | 1 | E 150 mg/day | G 1200 mg/m ² D1,8 | 51/44 | No | NA |
| Ciuleanu et al ²⁵ | III | 2 | E 150 mg/day | Standard D or Pe dosing schedule | 203/221 | Yes | 7/4 |
| Gridelli et al ²⁶ | III | 1 | First-line E 150 mg/day, second-line (Ci plus G) | First-line (Ci plus G), second-line E 150 mg/day | 380/380 | Yes | 18/18 |
| Perol et al ³² | III | 2 | E 150 mg/day | G 1250 mg/m ² D1,8 q21d | 155/154 | Yes | 29/29 |
| Rosell et al ³³ | III | 1 | E 150 mg/day | 75 mg/m ² Ci plus 75 mg/m ² D D1 or 75 mg/m ² Ci D1 plus 1250 mg/m ² G D1,8 | 86/87 | Yes | 86/87 |
| Chen et al ³⁸ | II | NA | E 150 mg/day | Vi 60 mg/m ² on D1,8 q21d | 57/56 | Yes | 9/15 |
| Kelly et al ³⁰ | II | 2 | E 150 mg/day | Pr 190 mg/m ² on D1,15 q28d | 101/100 | No | NA |
| Karampeazis et al ²⁸ | III | 2 or 3 | E 150 mg/day | Pe 500 mg/m ² D1 | 166/166 | Yes | 61/62 |
| Lee et al ²⁴ | II | 2 | E 150 mg/day | Pe 500 mg/m ² D1 | 82/80 | No | NA |
| Heigener et al ²⁷ | II | 1 | E 150 mg/day | Ca AUC = 5 D1 plus Vi 25 mg/m ² D1,8 | 144/140 | Yes | 6/4 |
| Kawaguchi et al ²⁹ | III | 2 or 3 | E 150 mg/day | D 60 mg/m ² q21d | 150/151 | Yes | 21/30 |
| Wu et al ³⁶ | III | 1 | E 150 mg/day | Ci 75 mg/m ² G and 1250 mg/m ² D1,8 q21d | 110/107 | Yes | 110/107 |

Ca = carboplatin; Ci = cisplatin; D = docetaxel; E = erlotinib; EGFR = epidermal growth factor receptor; G = gemcitabine; NA = not available; ORR = objective response rate; OSR = 1-year survival rates; Pa = paclitaxel; Pe = pemetrexed; Pr = pralatrexate; V = vinorelbine.

Qualität der Studien:

- The overall methodological quality of the included trials was generally good and fair

Studienergebnisse:

- PFS:

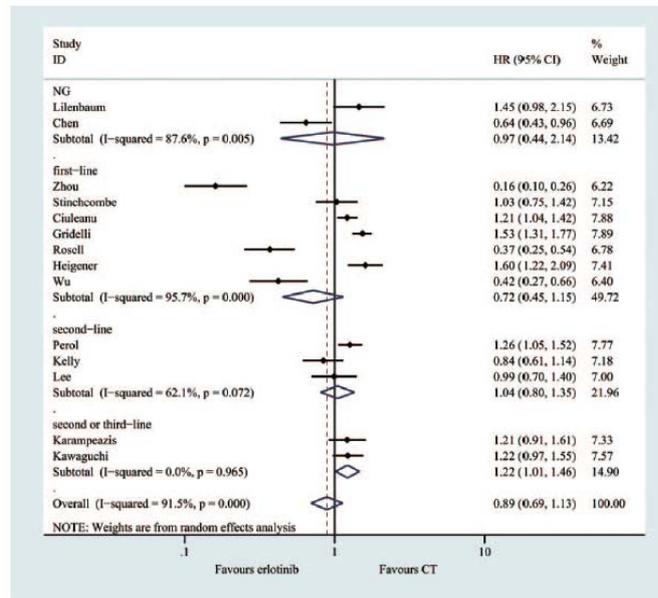
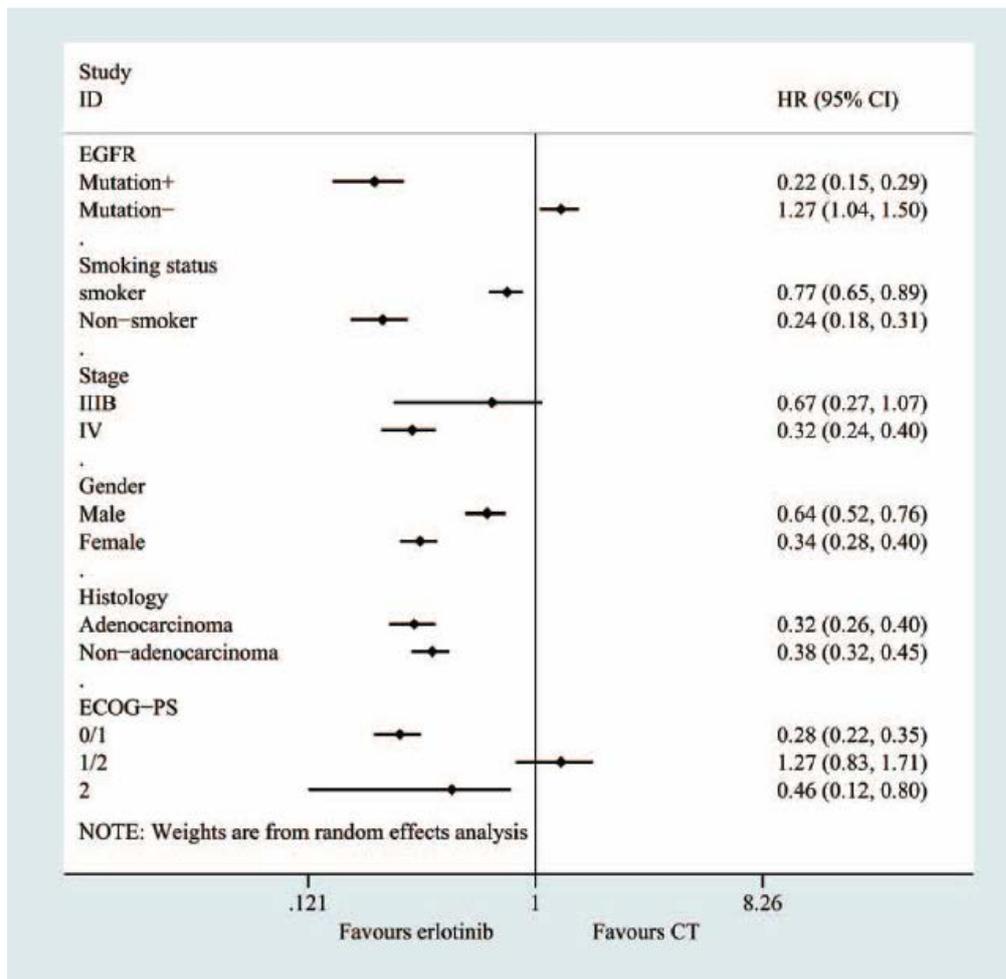
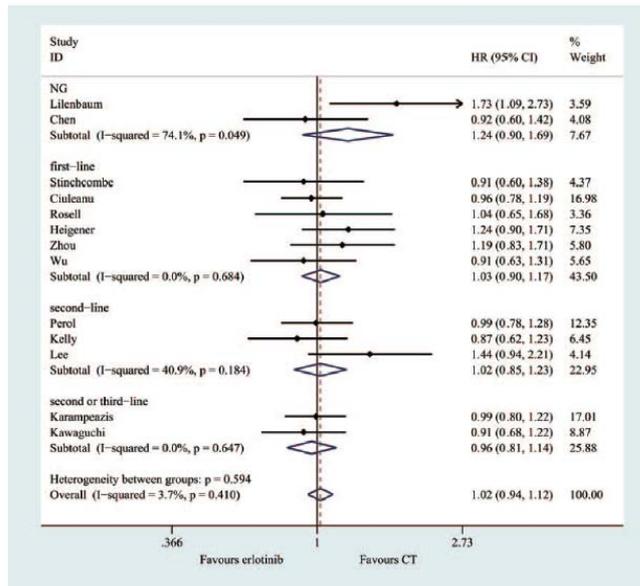


FIGURE 4. Meta-analysis results of the progression-free survival.

- Subgroup and meta-regression analyses of the PFS:

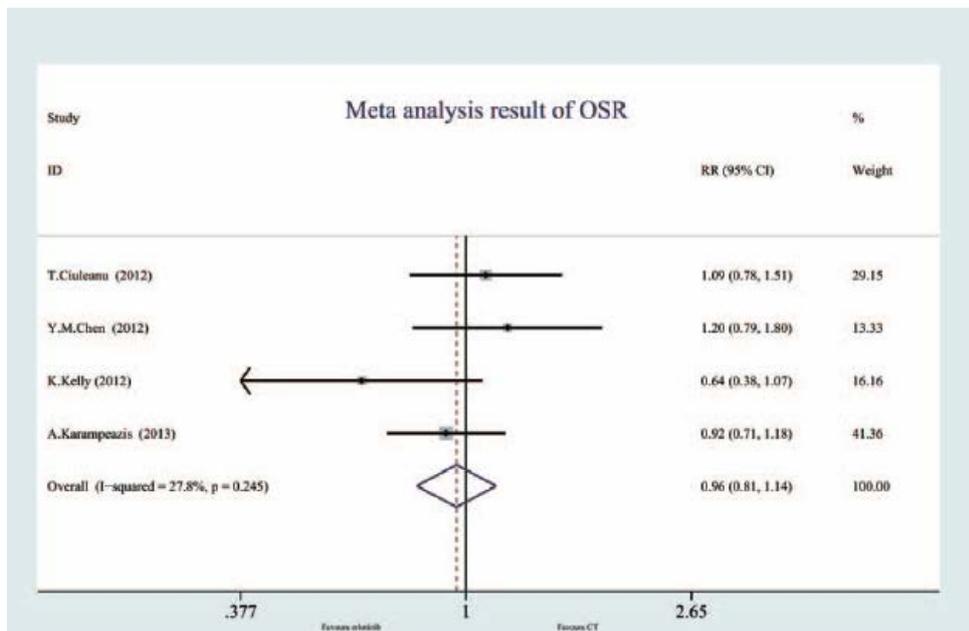


- OS:

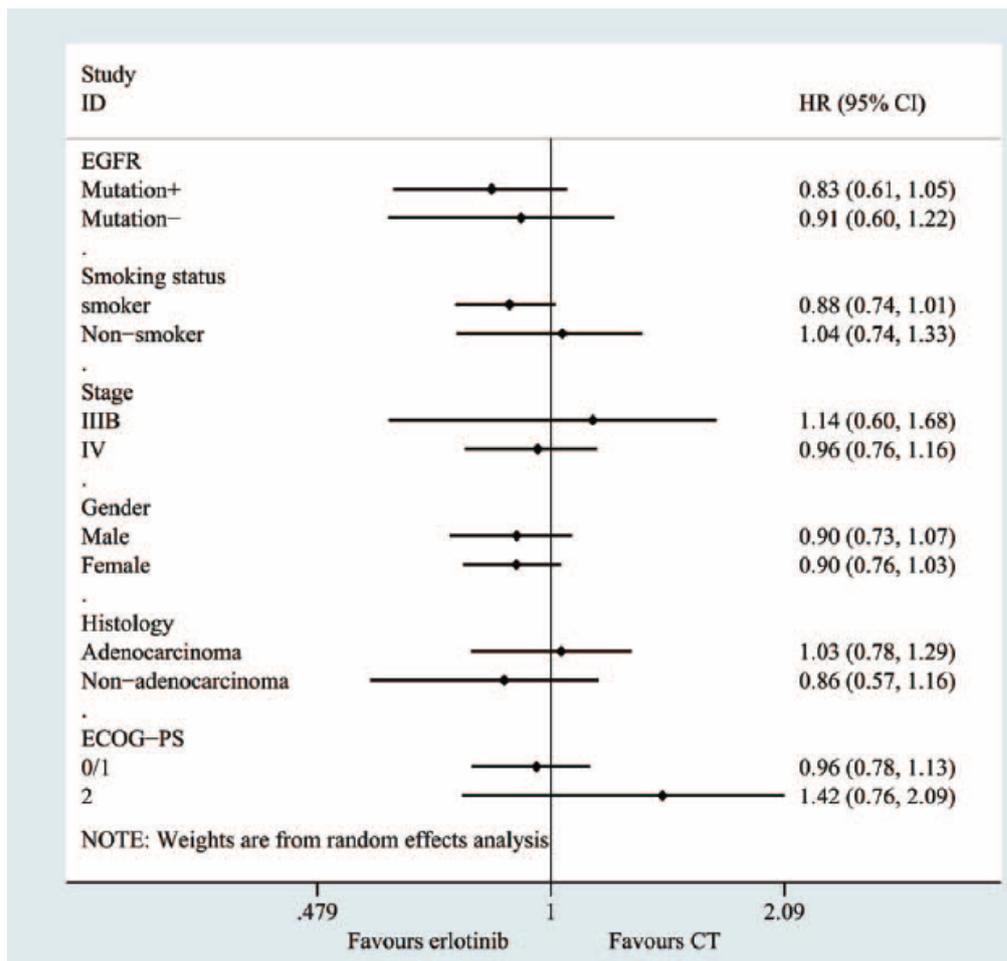


analysis results of the overall survival.

- 1-year Survival rate:



- Subgroup and meta-regression analyses of the OS:



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present systematic review and metaanalysis suggested that erlotinib did not improve the ORR, PFS, OS, or the 1-year survival rate for whole patients with or without EGFR mutation test. Nevertheless, the subgroup analysis revealed that erlotinib did not affect the OS regardless of EGFR mutation status, however, the agent prolonged PFS in subjects with EGFR mutation, but not in those without EGFR mutation. [...]

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Hong et al. 2015 [28].

Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To quantify the overall efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with advanced NSCLC

Intervention + Komparator:

- angiogenesis inhibitors with non-angiogenesis inhibitors

Endpunkt:

- PFS, OS, ORR and DCR

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 trials included. These trials enrolled a total of 17,396 patients (angiogenesis inhibitors: 8,947; control: 8,449)

Charakteristika der Population:

- Thirteen trials were performed in first-line settings, 17 in \geq second-line settings and three in maintenance. There were differences in the number of studies available for each endpoints because they were not consistently reported in all trials.

Qualität der Studien:

- Jadad Score: 1-5

Studienergebnisse:

Fig. 2 Relative efficacy of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients in terms of **a** progression-free survival (PFS) and **b** overall survival (OS). *HR* hazard ratio, *CI* confidence interval

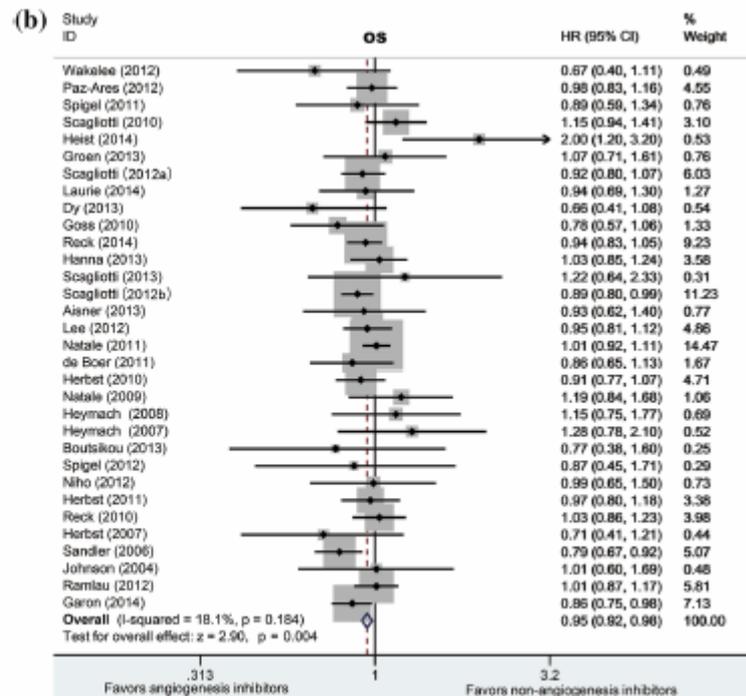
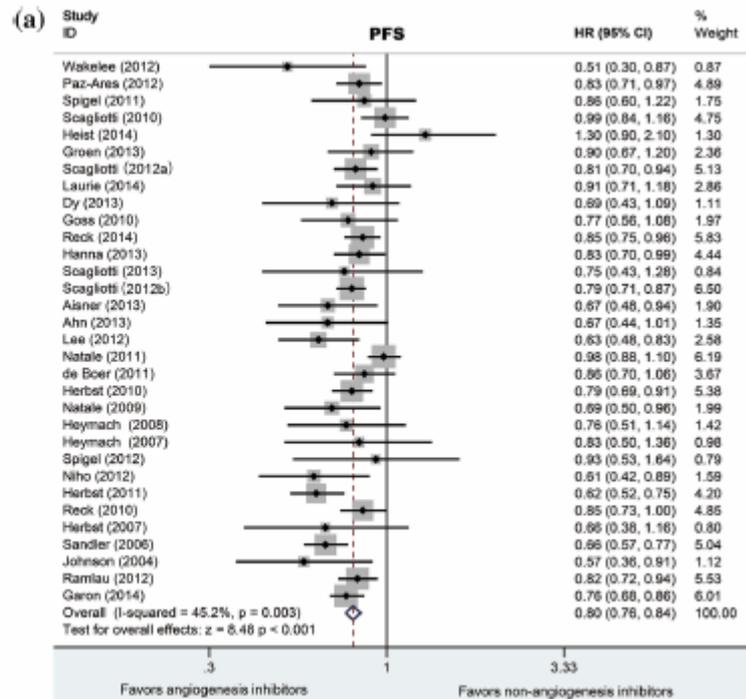


Fig. 3 Relative efficacy of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients in terms of **a** objective response rate (ORR) and **b** disease control rate (DCR). *CI* confidence interval, *RR* relative risk

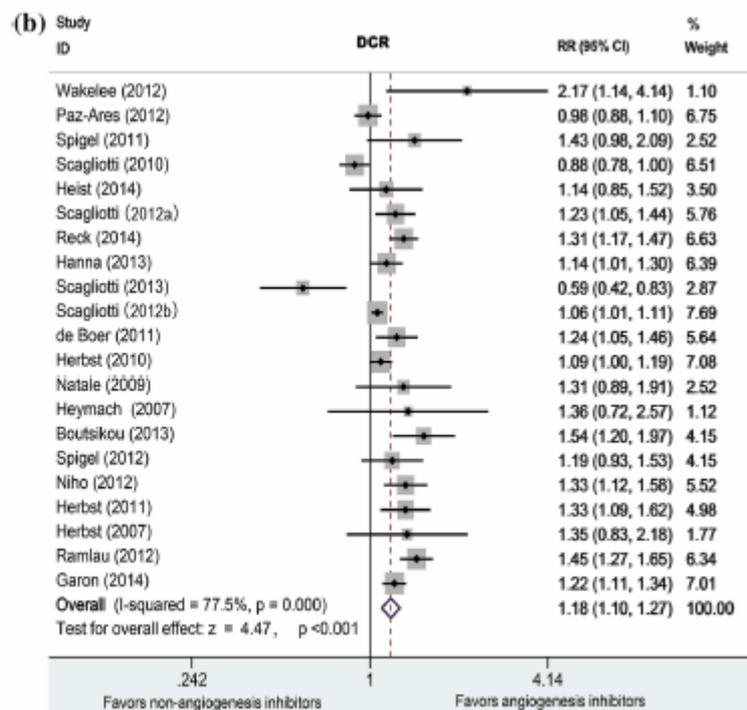
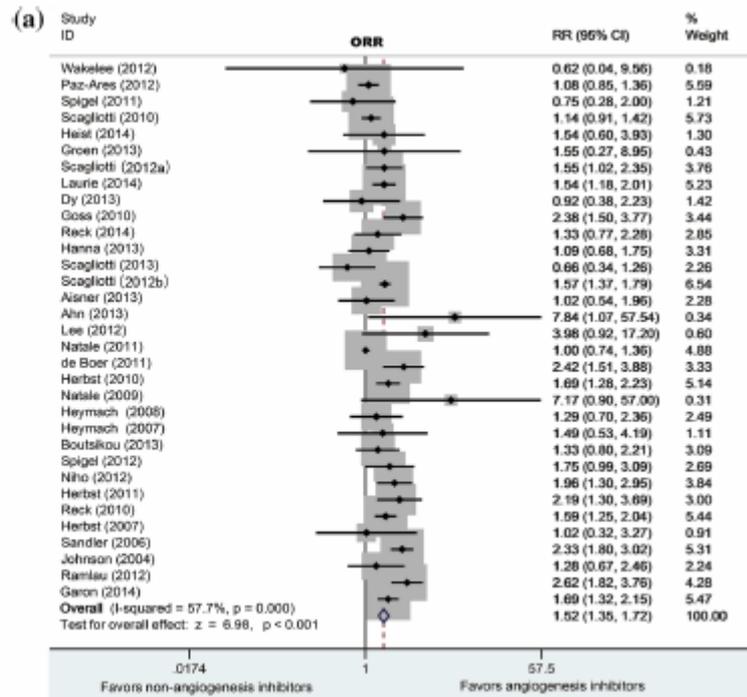




Table 2 Subgroup analysis according to individual angiogenesis inhibitor for non-small cell lung cancer

| Outcomes | Drug | No. of studies | OR/HR (LL, UL) | Effect size | | Heterogeneity ^a | |
|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|------------------|----------------------------|----------------|
| | | | | Z | p value | p value | I ² |
| PFS | Sorafenib | 4 | 0.85 (0.71, 1.02) | 1.75 | 0.08 | 0.084 | 54.80 % |
| | Sunitinib | 3 | 0.92 (0.73, 1.16) | 0.71 | 0.48 | 0.112 | 54.40 % |
| | Cediranib | 3 | 0.83 (0.69, 0.99) | 2.02 | 0.043 | 0.52 | 0.00 % |
| | Nintedanib | 2 | 0.84 (0.76, 0.93) | 3.32 | 0.001 | 0.826 | 0.00 % |
| | Pazopanib | 1 | 0.75 (0.43, 1.29) | 1.03 | 0.301 | – | – |
| | Motesanib | 1 | 0.79 (0.71, 0.87) | 4.55 | <0.001 | – | – |
| | Vandetanib | 9 | 0.79 (0.70, 0.89) | 3.90 | <0.001 | 0.032 | 52.60 % |
| | Bevacizumab | 7 | 0.69 (0.61, 0.79) | 5.41 | <0.001 | 0.109 | 42.30 % |
| | Aflibercept | 1 | 0.82 (0.72, 0.94) | 2.92 | 0.004 | – | – |
| | Ramucirumab | 1 | 0.76 (0.68, 0.85) | 4.58 | <0.001 | – | – |
| OS | Sorafenib | 4 | 1.01 (0.89, 1.13) | 0.11 | 0.916 | 0.208 | 34.00 % |
| | Sunitinib | 3 | 0.99 (0.87, 1.13) | 0.17 | 0.865 | 0.011 | 77.80 % |
| | Cediranib | 3 | 0.82 (0.67, 1.00) | 1.96 | 0.05 | 0.453 | 0.00 % |
| | Nintedanib | 2 | 0.96 (0.87, 1.07) | 0.71 | 0.476 | 0.42 | 0.00 % |
| | Pazopanib | 1 | 1.22 (0.64, 2.33) | 0.60 | 0.546 | – | – |
| | Motesanib | 1 | 0.89 (0.80, 0.99) | 2.14 | 0.032 | – | – |
| | Vandetanib | 8 | 0.98 (0.92, 1.05) | 0.46 | 0.647 | 0.651 | 0.00 % |
| | Bevacizumab | 8 | 0.91 (0.83, 1.00) | 2.06 | 0.039 | 0.466 | 0.00 % |
| | Aflibercept | 1 | 1.01 (0.87, 1.17) | 0.13 | 0.895 | – | – |
| | Ramucirumab | 1 | 0.86 (0.75, 0.98) | 2.21 | 0.027 | – | – |
| ORR | Sorafenib | 4 | 1.10 (0.94, 1.28) | 1.14 | 0.256 | 0.829 | 0.00 % |
| | Sunitinib | 3 | 1.54 (1.06, 2.24) | 2.28 | 0.023 | 1 | 0.00 % |
| | Cediranib | 3 | 1.65 (1.10, 2.49) | 2.4 | 0.016 | 0.109 | 54.80 % |
| | Nintedanib | 2 | 1.19 (0.83, 1.70) | 0.93 | 0.352 | 0.591 | 0.00 % |
| | Pazopanib | 1 | 0.66 (0.34, 1.26) | 1.26 | 0.208 | – | – |
| | Motesanib | 1 | 1.57 (1.37, 1.79) | 6.55 | <0.001 | – | – |
| | Vandetanib | 9 | 1.61 (1.16, 2.24) | 2.82 | 0.005 | 0.011 | 59.60 % |
| | Bevacizumab | 8 | 1.80 (1.52, 2.13) | 6.80 | <0.001 | 0.267 | 20.50 % |
| | Aflibercept | 1 | 2.62 (1.82, 3.76) | 5.21 | <0.001 | – | – |
| | Ramucirumab | 1 | 1.69 (1.32, 2.15) | 4.19 | <0.001 | – | – |
| DCR | Sorafenib | 4 | 1.08 (0.88, 1.33) | 0.73 | 0.468 | 0.006 | 75.70 % |
| | Sunitinib | 2 | 1.21 (1.05, 1.39) | 2.61 | 0.009 | 0.652 | 0.00 % |
| | Nintedanib | 2 | 1.23 (1.07, 1.40) | 2.97 | 0.003 | 0.117 | 59.30 % |
| | Pazopanib | 1 | 0.59 (0.42, 0.83) | 3.04 | 0.002 | – | – |
| | Motesanib | 1 | 1.06 (1.01, 1.11) | 2.41 | 0.016 | – | – |
| | Vandetanib | 4 | 1.13 (1.05, 1.22) | 3.17 | 0.002 | 0.448 | 0.00 % |
| | Bevacizumab | 5 | 1.34 (1.21, 1.48) | 5.60 | <0.001 | 0.731 | 0.00 % |
| | Aflibercept | 1 | 1.45 (1.27, 1.65) | 5.60 | <0.001 | – | – |
| Ramucirumab | 1 | 1.22 (1.11, 1.34) | 4.05 | <0.001 | – | – | |

HR for PFS and OS. RR for ORR and DCR. Bold fonts indicate significant difference between the effects of angiogenesis inhibitors and non-angiogenesis inhibitors
RR relative risk, HR hazard ratio, LL lower limit, UL upper limit, PFS progression-free survival, OS overall survival, ORR objective response rate, DCR disease control rate, TKIs tyrosine kinase inhibitors, Abs antibodies

^a Heterogeneity tests are available only when more than one studies are included



Table 3 Subgroup analyses according to drug class, treatment line and drug regimens of angiogenesis inhibitors for non-small cell lung cancer

| Outcomes | Subgroups | No. of studies | RR/HR (LL, UL) | Effect size | | Heterogeneity ^a | |
|----------|-------------|----------------|--------------------------|-------------|----------------|----------------------------|----------------|
| | | | | Z | p value | p value | I ² |
| PFS | Class | | | | | | |
| | TKIs | 23 | 0.83 (0.79, 0.88) | 6.54 | < 0.001 | 0.082 | 30.70 % |
| | Abs | 9 | 0.73 (0.66, 0.80) | 6.56 | < 0.001 | 0.075 | 44.00 % |
| | Line | | | | | | |
| | 1st | 12 | 0.82 (0.77, 0.88) | 5.39 | < 0.001 | 0.332 | 11.50 % |
| | ≥2nd | 17 | 0.80 (0.74, 0.86) | 6.10 | < 0.001 | 0.001 | 58.80 % |
| | Maintenance | 3 | 0.64 (0.50, 0.80) | 3.78 | < 0.001 | 0.664 | 0.00 % |
| | Regimen | | | | | | |
| | Monotherapy | 6 | 0.71 (0.56, 0.89) | 2.92 | 0.004 | 0.002 | 73.80 % |
| | Combination | 26 | 0.80 (0.76, 0.84) | 8.88 | < 0.001 | 0.073 | 30.40 % |
| OS | Class | | | | | | |
| | TKIs | 22 | 0.96 (0.92, 1.00) | 1.82 | 0.069 | 0.167 | 22.60 % |
| | Abs | 10 | 0.91 (0.85, 0.98) | 2.57 | 0.010 | 0.417 | 2.40 % |
| | Line | | | | | | |
| | 1st | 13 | 0.95 (0.89, 1.02) | 1.47 | 0.142 | 0.502 | 0.00 % |
| | ≥2nd | 17 | 0.95 (0.91, 0.99) | 2.36 | 0.018 | 0.074 | 35.30 % |
| | Maintenance | 2 | 0.82 (0.60, 1.13) | 1.23 | 0.218 | 0.325 | 0.00 % |
| | Regimen | | | | | | |
| | Monotherapy | 5 | 0.99 (0.92, 1.07) | 0.20 | 0.839 | 0.428 | 0.00 % |
| | Combination | 27 | 0.94 (0.90, 0.98) | 3.16 | 0.002 | 0.182 | 19.60 % |
| ORR | Class | | | | | | |
| | TKIs | 23 | 1.37 (1.19, 1.58) | 4.38 | < 0.001 | 0.002 | 51.90 % |
| | Abs | 10 | 1.85 (1.59, 2.15) | 8.09 | < 0.001 | 0.164 | 30.60 % |
| | Line | | | | | | |
| | 1st | 13 | 1.41 (1.22, 1.63) | 4.61 | < 0.001 | 0.008 | 55.20 % |
| | ≥2nd | 17 | 1.68 (1.39, 2.02) | 5.40 | < 0.001 | 0.002 | 56.80 % |
| | Maintenance | 3 | 1.64 (0.39, 6.91) | 0.68 | 0.499 | 0.112 | 54.30 % |
| | Regimen | | | | | | |
| | Monotherapy | 6 | 1.64 (0.86, 3.13) | 1.49 | 0.135 | 0.052 | 54.40 % |
| | Combination | 27 | 1.55 (1.38, 1.75) | 7.35 | < 0.001 | <0.001 | 56.40 % |
| DCR | Class | | | | | | |
| | TKIs | 14 | 1.11 (1.02, 1.20) | 2.42 | 0.016 | <0.001 | 74.80 % |
| | Abs | 7 | 1.32 (1.23, 1.41) | 7.72 | < 0.001 | 0.325 | 13.80 % |
| | Line | | | | | | |
| | 1st | 7 | 1.06 (0.92, 1.21) | 0.82 | 0.415 | <0.001 | 84.50 % |
| | ≥2nd | 13 | 1.24 (1.17, 1.31) | 7.44 | < 0.001 | 0.139 | 30.60 % |
| | Maintenance | 1 | 2.17 (1.14, 4.14) | 2.35 | 0.019 | – | – |
| | Regimen | | | | | | |
| | Monotherapy | 2 | 1.57 (0.97, 2.54) | 1.84 | 0.066 | 0.182 | 44.00 % |
| | Combination | 19 | 1.17 (1.09, 1.26) | 4.18 | < 0.001 | <0.001 | 78.60 % |

HR for PFS and OS. RR for ORR and DCR. Bold fonts indicate significant difference between the effects of angiogenesis inhibitors and non-angiogenesis inhibitors
RR relative risk, HR hazard ratio, LL lower limit, UL upper limit, PFS progression-free survival, OS overall survival, ORR objective response rate, DCR disease control rate, TKIs tyrosine kinase inhibitors, Abs antibodies

^a Heterogeneity tests are available only when more than one studies are included

Table 4 Relative risk (RR) of developing common adverse events in advanced non-small cell lung cancer patients treated angiogenesis inhibitors

| Adverse events | All grades | | | | Grade ≥ 3 | | | |
|------------------|------------------|------|-----------|--------|------------------|------|-----------|--------|
| | Number of trials | RR | 95 % CI | p | Number of trials | RR | 95 % CI | p |
| Hypertension | 18 | 3.23 | 1.93–5.41 | <0.001 | 23 | 5.42 | 4.06–7.22 | <0.001 |
| Hemorrhage | 11 | 1.68 | 0.98–2.86 | 0.058 | 15 | 1.71 | 1.24–2.35 | 0.001 |
| Thromboembolism | 7 | 0.80 | 0.58–1.10 | 0.174 | 12 | 1.01 | 0.77–1.31 | 0.956 |
| Anemia | 15 | 0.83 | 0.71–0.97 | 0.021 | 17 | 0.76 | 0.57–1.01 | 0.055 |
| Neutropenia | 16 | 1.31 | 1.09–1.58 | 0.005 | 19 | 1.24 | 1.08–1.42 | 0.002 |
| Thrombocytopenia | 15 | 1.69 | 1.22–2.34 | 0.002 | 17 | 1.90 | 1.34–2.69 | <0.001 |

Anmerkung/Fazit der Autoren

Angiogenesis inhibitors were superior to non-angiogenesis inhibitors in terms of ORR, DCR, PFS and OS in advanced NSCLC patients. The advantages of anti-angiogenesis therapy were

mostly highlighted with antibody-based agents and in \geq second-line settings. Further studies are warranted to explore the predictive biomarkers to pick up those patients who may benefit from angiogenesis inhibition.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Sheng J et al., 2015 [44].

Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Non small-Cell Lung Cancer

Fragestellung

We summarized the current evidences from relevant phase II/III randomized controlled trials (RCTs) by performing this meta-analyses.

Methodik

Population:

- Adults patient with pathologically confirmed, squamous or nonsquamous, recurrent or metastatic NSCLC that untreated before or progressed after a single platinum-based chemotherapy regimen.

Intervention + Komparator:

- comparing the efficacy and safety profile of adding AA to TCC with TCC alone

Endpunkt:

- OS, PFS, ORR, DCR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration /Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies with 9703 patients met the inclusion criteria and were finally included for OS analyses.

Qualität der Studien:

- All studies were scored 3 to 5, and evaluated as high quality except 1 study.

Studienergebnisse:

OS:

- According to the original data, 2 trials reported statistically significant improvement on OS. The pooled result showed that the combination with AA was associated with the significant improved OS (HR 0.92, 95% CI 0.87–0.97, P=0.002) compared with standard TCC. No apparent heterogeneity was detected among the recruited studies (P=0.34, I²=11%).
- Subgroup analyses indicated that slightly OS improvement was observed in first-line application (HR 0.96, 95% CI 0.87–1.06, P= 0.39). However, the practice in second-line application was associated with the significant prolonged OS (HR 0.91, 95% CI 0.85–0.96, P=0.002). Other clinical factors directing significant OS improvement by the combination strategy included histologically nonsquamous cancer (HR 0.90, 95% CI 0.84–0.96, P=0.002), nonsmokers (HR 0.81, 95% CI 0.70–0.94, P=0.0005), or female (HR 0.87, 95% CI 0.77–0.98, P=0.02). Only monoclonal antibodies (HR 0.89, 95% CI 0.82–0.96, P=0.004) were proved efficient in combination with TCC. However, indirect analyses failed to validate the superiority of monoclonal antibodies (HR 0.94, 95% CI 0.84–1.04, P=0.22).

Secondary Measure: PFS, ORR, DCR, and Toxicity:

- Thirteen studies reported the original data of PFS and ORR. Compared with TCC alone, the combination of AA and TCC resulted in significant improvement on PFS (HR 0.79, 95% CI 0.71–0.87, P<0.0001) and high response rate (RR 1.69, 95% CI 1.47–1.95, P<0.0001). The DCR was also improved by this combination strategy (RR 1.19, 95% CI 1.08–1.32, P<0.00001). In general, grade ≥ 3 adverse events occurring more frequently in the combination arms versus the TCC arms, such as hypertension, hemorrhage, proteinuria, thromboembolic events and diarrhea for anti-VEGF-induced events and neutropenia, leukopenia, and fatigue for chemotherapy-induced events. Moreover, it had been reported that addition of AA to chemotherapy lead to more treatment-induced death. However, the combination therapy had a safety profile compared with that of AA such as bevacizumab taken individually. In addition, various AAs had their own toxicity profiles. On the whole, the toxicities were greater but generally mild or moderate in severity and manageable in the combination group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the addition of AAs to TCC could improve prognosis of NSCLC patients. Furthermore, proper selection of patient population and AAs is crucial for clinical trials design and clinical practice in the future.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Sun et al., 2015 [49].

Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Siehe auch: Siehe auch: Sheng M et al., 2016 [45]

Targeted drugs for unselected patients with advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis

Fragestellung

In the present study, we summarized data from randomized controlled clinical trials comparing chemotherapy or EGFR-TKIs plus bevacizumab with chemotherapy or EGFR-TKIs alone in the first- or second-line treatment of NSCLC to provide evidence for the use of bevacizumab in advanced NSCLC

Methodik

Population:

- advanced stage IIIB/IV or recurrent NSCLC with ECOG performance status of 0–2 or Karnofsky performance score ≥ 60)

Intervention/Komparator:

- bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone, or comparing bevacizumab plus EGFR-TKIs with TKIs alone, in either first-line or secondline treatment

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, and adverse effects of grade ≥ 3

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies with 1,779 cases in the bevacizumab group and 1,768 cases in the control group were included in the metaanalysis. Among these studies, there were seven first-line studies including 2,528 cases and two second-line studies including 756 cases.

Qualität der Studien:

- Only two studies were high quality

Studienergebnisse:

- Meta-analysis of the addition of bevacizumab to different lines of treatment:
 - Six first-line studies reported OS results, and all of them compared bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone. The results indicated that combination treatment significantly prolonged OS (HRos 0.90, 95 % CIos 0.82–0.99, Pos = 0.029). PFS results were reported in six trials, of which one compared bevacizumab plus erlotinib with erlotinib alone, and the remaining five compared bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone. All nine trials analyzed reported ORR results. The results indicated that combination treatment with bevacizumab statistically significantly improved PFS and ORR in the first-line treatment (HRpfs 0.72, 95 % CIpfs 0.66–0.79, Ppfs\0.001; RRorr 1.58, 95 % Clorr 1.28–1.95, Porr\0.001).

- Two trials reported the survival results of bevacizumab in the second-line treatment of NSCLC, comparing bevacizumab plus chemotherapy to chemotherapy alone, and bevacizumab plus erlotinib to erlotinib alone, respectively. Pooled analysis showed that the addition of bevacizumab to standard second-line treatment did not decrease the risk of death, but it significantly improved PFS and ORR (HRpfs: 0.62, 95 % CI 0.52–0.74, Ppfs<0.001 / RRorr 1.33, 95 % Clorr 1.11–1.60, Porr = 0.002, respectively)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the addition of bevacizumab to chemotherapy or erlotinib can significantly improve PFS and ORR in the first- and second-line treatment of advanced NSCLC, with an acceptable and tolerated risk of bleeding events, hypertension, proteinuria, and rash. Bevacizumab plus chemotherapy can also provide an OS benefit; however, whether bevacizumab plus erlotinib can prolong OS needs further validation.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

Xiao B et al., 2015 [54].

Meta-analysis of Seven Randomized Control Trials to Assess the Efficacy and Toxicity of Combining EGFR-TKI with Chemotherapy for Patients with Advanced NSCLC who Failed First-Line Treatment

Fragestellung

to systematically study the efficacy and toxicity of combination of EGFR-TKI and chemotherapy for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. Subgroup analysis was performed according to different first-line treatment and different chemotherapeutic agents in combination with EGFR-TKI to discuss their potential clinical applications and the better combination strategy.

Methodik

Population:

- patients with NSCLC after failure of first-line treatment

Intervention/Komparator:

- combined regimen of EGFR-TKI and chemotherapy was compared with chemotherapy or EGFR-TKI monotherapy in patients with NSCLC after failure of first-line treatment.

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 Studien (N = 1,168 patients)

Qualität der Studien:

- Overall, six studies scored 3, one scored 5.

Studienergebnisse:

- combined regimen arm had a significant higher ORR (RR 1.76 [1.16, 2.66], $p=0.007$) and longer PFS (HR 0.75 [0.66-0.85], $p<0.00001$), but failed to show effects on OS (HR 0.88 [0.68- 1.15], $p=0.36$).
- Subgroup results: continuation of EGFR-TKI in addition to chemotherapy after first-line EGFR-TKI resistance conferred no improvement in ORR and PFS, and OS was even shorter (HR1.52 [1.05- 2.21], $p=0.03$). However, combination therapy with EGFR-TKI and chemotherapy after failure of first-line chemotherapy significantly improved the ORR (RR 2.06 [1.42, 2.99], $p=0.0002$), PFS (HR 0.71 [0.61, 0.82], $p<0.00001$) and OS (HR 0.74 [0.62- 0.88], $p=0.0008$), clinical benefit being restricted to combining EGFR-TKI with pemetrexed, but not docetaxel.
- Grade 3-4 toxicity was found at significantly higher incidence in the combined regimen arm.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis showed that different first-line therapy resulted in different clinical effect of combination of EGFR-TKI and chemotherapy as second-line therapy. Continuation of EGFR-TKI in addition to chemotherapy at the time of EGFR-TKI resistance should be avoided. Combination therapy with EGFR-TKI and pemetrexed for advanced NSCLC showed better activity and should be further investigated prognostic and predictive factors to find the group with the highest benefit of the combination.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

Yu S et al., 2016 [57].

Erlotinib-based targeted dual agent versus erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials

Fragestellung

To compare the effects of an erlotinib-based targeted dual agent with erlotinib alone in previously treated patients with advanced non-small lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- previously treated patients with NSCLC

Intervention:

- erlotinib with another targeted agent in previously advanced NSCLC

Komparator:

- k.A. (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- partial response, complete response, stable disease, PFS and OS, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 trials comprising 8 phase II trials and 5 phase III trials met the inclusion criteria of this meta-analysis, and 4509 patients

Charakteristika der Population:

Table 2. Characteristics of studies in the meta-analysis.

| Author Year, Phase | Group | No. of patients | Median age, years | Female sex (%) | Ever smokers (%) | Non-squamous (%) | ECOG PS 0 (%) | Stage IV (%) |
|------------------------------------|------------|-----------------|-------------------|----------------|------------------|------------------|---------------|--------------|
| Lynch ¹⁷ 2009, II | Experiment | 25 | 62 | 56 | 84 | 72 | 29 | 84 |
| | Control | 25 | 64 | 48 | 80 | 72 | 28 | 88 |
| Herbst ¹⁸ 2011, III | Experiment | 301 | 64.8 | 46 | 89 | 97 | 41 | — |
| | Control | 306 | 65 | 46 | 90 | 95 | 38 | — |
| Spigel ¹⁹ 2011, II | Experiment | 111 | 65 | 44 | 85 | 69 | 29 | — |
| | Control | 55 | 65 | 53 | 83 | 70 | 29 | — |
| Sequist ²⁰ 2011, II | Experiment | 84 | 64 | 39 | 80 | 69 | 27 | 91 |
| | Control | 83 | 62 | 41 | 78 | 71 | 20 | 87 |
| Ramalingam ²¹ 2011, II | Experiment | 63 | 32 | 86 | 26 | 74 | 88 | 63 |
| | Experiment | 62 | 33 | 91 | 28 | 72 | 88 | 62 |
| | Control | 62 | 35 | 84 | 21 | 79 | 81 | 62 |
| Scagliotti ²² 2012, III | Experiment | 480 | 61 | 38.1 | 80 | 72 | 38.3 | 91.3 |
| | Control | 480 | 61 | 40.8 | 81.3 | 72 | 36.5 | 93.3 |
| Witta ²³ 2012, II | Experiment | 67 | 66 | 42 | 84 | 73 | 43 | — |
| | Control | 65 | 67 | 34 | 83 | 68 | 34 | — |
| Spigel ²⁴ 2013, II | Experiment | 69 | 64 | 42 | 86 | 71 | 32 | — |
| | Control | 68 | 63 | 38 | 88 | 71 | 31 | — |
| Groen ²⁵ 2013, II | Experiment | 65 | 59 | 40 | 88 | 77 | 32 | 97 |
| | Control | 67 | 61 | 33 | 85 | 72 | 31 | 100 |
| Spigel ¹⁶ 2014, III | Experiment | 250 | 62 | — | — | 86 | 33 | — |
| | Control | 249 | 62 | — | — | 86 | 33 | — |
| Besse ²⁶ 2014, II | Experiment | 66 | 60 | 45.5 | 80.3 | 85 | — | 97 |
| | Control | 67 | 60.5 | 49.3 | 80.6 | 85 | — | 94 |
| Yoshioka ²⁷ 2015, III | Experiment | 154 | 63 | 30 | 74 | 100 | 43 | 96.1 |
| | Control | 153 | 63 | 33 | 75 | 100 | 33 | 93.5 |
| Scagliotti ²⁸ 2015, III | Experiment | 526 | 62 | 41.1 | 80.8 | 100 | 31.9 | 94.9 |
| | Control | 522 | 61 | 40.8 | 81.2 | 100 | 32.2 | 96 |

Qualität der Studien:

- The quality was high in all the studies (Jadad score >3).

Studienergebnisse:

- Compared with erlotinib alone, combination therapy showed no improvement in OS though significantly prolonged PFS (HR: 0.82; 95% CI, 0.75–0.90; P<.001).

- Combination therapy significantly increased ORR (RR: 1.32; 95% CI, 1.09–1.60; P=.005) and DCR (RR=1.26; 95% CI, 1.17–1.36, P<.001).
- Sub-analysis assessment failed to identify any sub-groups which could benefit from combination therapy in terms of OS.
- Combination therapy was associated with more grade 3 or higher toxic effects (RR=1.54; 95% CI, 1.22–1.95; P<.001). Patients treated with combination therapy had more grade 3 or greater fatigue (RR=1.49; 95% CI, 1.16–1.91; P=.002), but did not develop more diarrhea (RR=2.02; 95% CI, 0.86–4.77; P=.107) or rash (RR=1.29, 95% CI, 0.90–1.85; P=.172).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, erlotinib-based combination therapy increased ORR and DCR, but showed little efficacy in PFS and OS in previously treated NSCLC. Currently it is strongly recommended not to apply such a combination as second- or third-line treatment.

Kommentare zum Review

- This study had limitations about heterogeneities among the included trials, and the analysis was not based on individual patient data.
- Keine separaten Analysen/Angaben zum Stadium oder EGFR-Status.

Zhang TT et al., 2016 [58].

Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The strategy of dual inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways has been extensively investigated in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), but the benefit-to-risk ratio of dual-targeted regimen versus EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) alone is still unclear. We thus perform this meta-analysis to assess the efficacy and safety of this regimen versus EGFR TKIs alone in those patients.

Methodik

Population:

- patients with pathologically confirmed NSCLC

Intervention/Komparator:

- comparing dual inhibition of VEGF and EGFR pathways versus EGFR-TKIs alone

Endpunkte:

- siehe Ergebnisse

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed (data from Jan 2000 to March 2015), Embase (data from Jan 2000 to March 2014) and the Cochrane Library electronic databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Four published RCTs with 1918 NSCLC patients were included in the meta-analysis

Qualität der Studien:

| References | Total patients | Therapy line | Treatment regimens | Median age, years | Median PFS, months | Median OS | Jadad score |
|------------------------|----------------|--------------|---|-------------------|--------------------|-----------|-------------|
| Seto et al. [21] | 154 | First line | Bevacizumab 5 mg/kg/week + erlotinib 150 mg/day | 67 | 16 | NR | 5 |
| Scagliotti et al. [22] | 960 | Second-line | Placebo + erlotinib 150 mg/day | 67 | 9.7 | NR | 5 |
| | | | Sunitinib 37.5 mg/day + erlotinib 150 mg/day | 61 | 3.6 | 9 | |
| Spigel et al. [23] | 168 | Second-line | Placebo + erlotinib 150 mg/day | 61 | 2 | 8.5 | 5 |
| | | | Sorafenib 400 mg bid + erlotinib 150 mg/day | 65 | 3.38 | 8 | |
| Herbst et al. [24] | 636 | Second-line | Placebo + erlotinib 150 mg/day | 65 | 1.94 | 4.5 | 3 |
| | | | Bevacizumab 5 mg/kg/week + erlotinib | 65 | 3.4 | 9.3 | |
| | | | Placebo + erlotinib 150 mg/day | 64.8 | 1.7 | 9.2 | |

Studienergebnisse:

- Overall survival
 - Three of the four trials reported OS data. The pooled results demonstrated that combined targeted regimens did not significantly improve OS in comparison with EGFR TKIs alone ($I^2 = 0\%$).
- Progression-free survival
 - All of four trials reported PFS data. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that dual targeted regimens significantly improve PFS by giving HR 0.71 (95% CI 0.58–0.86, $p < 0.001$), compared with EGFR-TKIs alone. There was significant heterogeneity between trials ($I^2 = 61.6\%$, $p = 0.05$), and the pooled HR for PFS was performed by using random-effects model.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study suggests that dual inhibition of EGFR and VEGF pathways significantly improves PFS and ORR, but it does not translate into survival benefit in unselected NSCLC patients. Prospective clinical trials investigating the role of this regimen in EGFR mutation-positive NSCLC are still warranted.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

He et al., 2015 [27].

Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials.

Fragestellung

to conduct a meta-analysis to compare the efficacy and safety of docetaxel and pemetrexed or docetaxel and vinca alkaloid for non-small-cell lung cancer.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- docetaxel

Komparator:

- pemetrexed or vinca alkaloid

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), median survival time, PFS, disease control rate, and toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 01/ 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scoring system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 / 2080 (RCT, phase III)

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the seven eligible Phase III randomized trials in this meta-analysis

| Study | Study region | Intervention | Number | Median age (years) | Male (%) | Stage | Outcome | Jadad score |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------------|--------|--------------------|----------|---------------|--------------------|-------------|
| Rodrigues-Pereira et al ²⁰ | Argentina | Doc (75 mg/m ²) + Carb | 105 | 58.9 | 47.6 | Stage IIIB/IV | SWT, OS, PFS | 3 |
| | | Pem (500 mg/m ²) + Carb | 106 | 60.1 | 60.4 | | | |
| Karampeazis et al ²³ | Greece | Doc (38 mg/m ²) | 66 | 75.5 | 92.4 | Stage IIIB/IV | OS, ORR, TTP, ToxI | 4 |
| | | Vin (25 mg/m ²) | 64 | 77 | 93.8 | | | |
| Vergnenegre et al ²¹ | France | Doc (75 mg/m ²) | 75 | 64 | 85.3 | Stage IIIB/IV | OS, PFS, ORR, ToxI | 3 |
| | | Pem (500 mg/m ²) | 75 | 62 | 82.7 | | | |
| Krzakowski et al ²⁵ | France | Doc (75 mg/m ²) | 275 | 60 | 75.3 | Stage III/IV | PFS, ORR, OS | 4 |
| | | Vfl (320 mg/m ²) | 262 | 61.9 | 75 | | | |
| Kudoh et al ²⁴ | Japan | Doc (60 mg/m ²) | 88 | 76 | 77.5 | Stage IIIB/IV | OS, PFS, ORR, ToxI | 3 |
| | | Vin (25 mg/m ²) | 91 | 76 | 74.7 | | | |
| Hanna et al ²² | United States | Doc (75 mg/m ²) | 288 | 57 | 75.3 | Stage III/IV | OS, PFS, ORR, ToxI | 3 |
| | | Pem (500 mg/m ²) | 283 | 59 | 68.6 | | | |
| Kubota et al ²⁶ | Japan | Doc (60 mg/m ²) + Cis | 151 | 63 | 64.2 | Stage IV | OS, ORR, ToxI | 3 |
| | | Vds (3 mg/m ²) + Cis | 151 | 64 | 68.2 | | | |

Abbreviations: Doc, docetaxel; Carb, carboplatin; Pem, pemetrexed; Vin, vinorelbine; Vfl, vinflunine; Vds, vindesine; Cis, cisplatin; SWT, survival without grade 3 or 4 toxicity; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, overall response rate; TTP, time to tumor progression; ToxI, toxicity indexes.

Qualität der Studien:

- The Jadad score was used to assess the quality of the included trials. Overall, two trials scored 4, while the others scored 3.

Studienergebnisse:

- Overall survival
 - We performed subgroup analysis in first-line and second-line, respectively, in order to distinguish the efficacy of the different lines of treatment. Five trials provided HR results of overall survival (OS). No significant difference was found in the pooled HR for OS between docetaxel and pemetrexed as both first-line and second-line treatment (HR 1.10, 95% CI: 0.76–1.59, P=0.62; HR 1.05, 95% CI: 0.88–1.24, P=0.60, respectively). Results were similar in the comparison of docetaxel with vinca alkaloid. OS for docetaxel versus vinca alkaloid as first-line treatment was not statistically different (HR 0.78, 95% CI: 0.56–1.08, P=0.14). In addition, there was also no difference in OS between docetaxel and vinca alkaloid as second-line treatment (HR 0.97, 95% CI: 0.80–1.18, P=0.78).
- PFS
 - HR results of PFS were offered by four clinical trials.^{20,22,24,25} Similar to the result of OS, there was no significant difference in PFS between docetaxel and pemetrexed as both first-line and second-line treatment (HR 1.10, 95% CI: 0.81–1.49, P=0.54; HR 1.03, 95% CI: 0.86–1.23, P=0.74, respectively). In terms of docetaxel with vinca alkaloid as first-line treatment, there was a significant statistical difference in PFS (HR 0.63, 95% CI: 0.45–0.82, P=0.001). However, docetaxel was associated with no significant improvement in PFS compared with vinca alkaloid as second-line treatment (HR 1.00, 95% CI: 0.83–1.19, P=0.96).
- Toxicity:

Table 2 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and pemetrexed as first-line treatment

| Grade 3/4 toxicity symptom | Docetaxel | Pemetrexed | OR (95% CI) | P-value |
|-------------------------------|-----------|------------|----------------------|----------|
| Hematologic events | | | | |
| Neutropenia | 68/105 | 35/106 | 3.73 (2.11, 6.59) | <0.00001 |
| Anemia | 2/105 | 13/106 | 0.14 (0.03, 0.63) | 0.01 |
| Thrombocytopenia | 3/105 | 10/106 | 0.28 (0.08, 1.06) | 0.06 |
| Leukopenia | 42/105 | 17/106 | 3.49 (1.82, 6.68) | 0.0002 |
| Febrile neutropenia | 9/105 | 0/106 | 20.97 (1.20, 365.10) | 0.04 |
| Non-hematologic events | | | | |
| Diarrhea | 4/105 | 1/106 | 4.16 (0.46, 37.84) | 0.21 |
| Nausea | 1/105 | 1/106 | 1.01 (0.06, 16.36) | 0.99 |
| Vomiting | 0/105 | 1/106 | 0.33 (0.01, 8.28) | 0.50 |

Table 3 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and pemetrexed as second-line treatment

| Grade 3/4 toxicity symptom | Docetaxel | Pemetrexed | Heterogeneity | | OR (95% CI) | P-value |
|-------------------------------|-----------|------------|---------------|----------------|--------------------|----------|
| | | | P-value | I ² | | |
| Hematologic events | | | | | | |
| Neutropenia | 137/351 | 20/340 | 0.24 | 29% | 9.57 (5.08, 18.03) | <0.00001 |
| Anemia | 13/351 | 16/340 | 0.15 | 53% | 0.60 (0.12, 2.94) | 0.53 |
| Thrombocytopenia | 2/351 | 10/340 | 1.00 | 0% | 0.19 (0.04, 0.87) | 0.03 |
| Febrile neutropenia | 35/276 | 5/265 | – | – | 7.55 (2.91, 19.59) | <0.0001 |
| Non-hematologic events | | | | | | |
| Diarrhea | 7/276 | 1/265 | – | – | 6.87 (0.84, 56.22) | 0.07 |
| Nausea | 7/351 | 9/340 | 0.74 | 0% | 0.75 (0.28, 2.04) | 0.57 |
| Vomiting | 5/351 | 6/340 | 0.79 | 0% | 0.81 (0.24, 2.68) | 0.73 |

Table 4 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and vinca alkaloid as first-line treatment

| Grade 3/4 toxicity symptom | Docetaxel | Vinca alkaloid | Heterogeneity | | OR (95% CI) | P-value |
|-------------------------------|-----------|----------------|---------------|----------------|--------------------|---------|
| | | | P-value | I ² | | |
| Hematologic events | | | | | | |
| Neutropenia | 165/305 | 171/306 | 0.0001 | 89% | 0.67 (0.19, 2.32) | 0.53 |
| Anemia | 18/305 | 44/306 | 0.97 | 0% | 0.37 (0.20, 0.65) | 0.0007 |
| Thrombocytopenia | 1/305 | 0/306 | – | – | 3.02 (0.12, 74.72) | 0.50 |
| Leukopenia | 120/239 | 149/242 | 0.003 | 89% | 0.71 (0.23, 2.22) | 0.56 |
| Febrile neutropenia | 12/154 | 11/155 | 0.91 | 0% | 1.14 (0.48, 2.71) | 0.77 |
| Non-hematologic events | | | | | | |
| Diarrhea | 19/305 | 3/306 | 0.83 | 0% | 5.94 (1.88, 18.73) | 0.002 |
| Nausea | 23/305 | 15/306 | 0.72 | 0% | 1.59 (0.82, 3.10) | 0.17 |
| Vomiting | 13/305 | 8/306 | 0.31 | 4% | 1.64 (0.68, 3.97) | 0.27 |

Table 5 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and vinca alkaloid as second-line treatment

| Grade 3/4 toxicity symptom | Docetaxel | Vinca alkaloid | OR (95% CI) | P-value |
|-------------------------------|-----------|----------------|--------------------|---------|
| Hematologic events | | | | |
| Neutropenia | 82/277 | 90/274 | 0.86 (0.60, 1.23) | 0.41 |
| Anemia | 8/277 | 20/274 | 0.38 (0.16, 0.87) | 0.02 |
| Thrombocytopenia | 1/277 | 6/274 | 0.16 (0.02, 1.35) | 0.09 |
| Leukopenia | 59/277 | 64/274 | 0.89 (0.59, 1.33) | 0.56 |
| Febrile neutropenia | 13/277 | 9/274 | 1.45 (0.61, 3.45) | 0.40 |
| Non-hematologic events | | | | |
| Diarrhea | 5/277 | 2/274 | 2.50 (0.48, 13.00) | 0.28 |
| Nausea | 3/277 | 4/274 | 0.74 (0.16, 3.33) | 0.69 |
| Vomiting | 3/277 | 5/274 | 0.59 (0.14, 2.49) | 0.47 |

Anmerkung/Fazit der Autoren

Docetaxel leads to a better result than vinca alkaloid in effectiveness and safety on patients with advanced non-small-cell lung cancer as first-line therapy. Docetaxel also causes lower toxicity as second-line therapy compared with vinca alkaloid. However, the differences in efficacy and safety between docetaxel and pemetrexed are not obvious. Further clinical study with more details, such as sex, age, histology, and so on, should be considered for illustrating the differences between these two drugs.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

Xu et al., 2015 [56].

Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis

Fragestellung

Whether a combination of chemotherapy and erlotinib is beneficial for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. This study aimed to summarize the currently available evidence and compare the efficacy and safety of chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- patients with NSCLC, keine Erhaltungstherapie

Intervention:

- erlotinib plus standard chemotherapy

Komparator:

- standard chemotherapy alone

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 10 / 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, which appraised sequence generation, allocation concealment, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other biases.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 / 3599 (RCT)

Charakteristika der Population:

Table 1. Summary of Characteristics of the Included Studies. Abbreviations: E: erlotinib, Carb: carboplatin, Cisp: cisplatin, Pac: paclitaxel, Gem: Gemcitabine, Pem: Pemetrexed, NA: Not available

| Study | Number of points | Dominant ethnicity | Female | Age (range) | Drug delivery | Treatment comparison | Non-smoker | EGFR-mutant | EGFR-wild-type |
|------------------|------------------|--------------------|--------|-------------|---------------|---|------------|-------------|----------------|
| Herbst, 2005 | 1079 | Caucasian/934 | 424 | 24–84 | Continuous | E+Carb+Pac vs. Carb+Pac+Placebo | 116 | 29 | 198 |
| Gatzemeier, 2007 | 1159 | Caucasian/1064 | 267 | 26–84 | Continuous | E+Gem+Cisp vs. Gem+Cisp+Placebo | NA | NA | NA |
| Mok, 2009 | 154 | Asian/145 | 46 | 27–79 | Intercalated | E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo | 52 | NA | NA |
| Thomas, 2013 | 146 | NA | 73 | 69–90 | Continuous | E+Gem vs. E vs. Gem | 240 | 24 | 19 |
| Lee, 2013 | 240 | Asian/240 | 157 | NA | Intercalated | E+Pem vs. E vs. Pem | 219 | 97 | 136 |
| Wu, 2013 | 451 | Asian/451 | 179 | 31–96 | Intercalated | E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo | 219 | 97 | 136 |
| Dittrich, 2014 | 165 | Caucasian/157 | 64 | 31–84 | Continuous | E+Pem vs. E vs Pem | 24 | NA | NA |
| Auliac, 2014 | 151 | NA | 115 | NA | Intercalated | E+docetaxel vs. E vs. docetaxel | 11 | NA | 98 |
| Michael, 2014 | 54 | Caucasian/49 | 22 | 38–86 | Intercalated | E+Gem vs. Gem | 8 | NA | NA |

Qualität der Studien:

- Although all nine eligible trials reported that the participants were randomized into different treatment arms, three of them did not provide details about random sequence generation. Only one trial showed concealment procedures. Five trials were open-label; they did not mask either participants or personnel. Five trials had independent persons who performed

the outcome assessment, and one trial did not show details about the blinding of outcome assessment. Six eligible trials conducted efficacy analysis on an intention-to-treat basis; one trial missed two cases in both arms [10]; and one trial missed three patients who were still in treatment [9]. We believe that the outcomes were unlikely to have been affected in these instances. Six trials did not selectively report data, while the protocols of three trials were not available. Therefore, we could not judge whether these three trials selectively reported data.

Studienergebnisse:

- Progression free survival
 - This meta-analysis showed a longer PFS in patients who received a combination of erlotinib and chemotherapy treatment (HR = 0.76 [95% CI 0.62, 0.92], P = 0.006). The heterogeneity between studies was significant [$\chi^2 = 14.28$, df = 4 (P = 0.006); I² = 72%]. The pooled HR meta-analysis for intercalated erlotinib plus chemotherapy showed an improvement in PFS (HR = 0.67 [95% CI 0.50, 0.91], P = 0.009). Meanwhile, continuous erlotinib plus chemotherapy treatment failed to show an improvement in PFS.
 - Subgroup analysis demonstrated improvements in PFS in never smoking patients (HR = 0.46 [95% CI 0.37, 0.56], P < 0.00001) and patients with EGFR mutant tumors (HR = 0.31 [95% CI 0.17, 0.58], P = 0.0002). No significant difference was shown in PFS between the chemotherapy plus erlotinib group and the chemotherapy group in patients with EGFR wild-type tumors.
- Overall survival
 - HRs for OS data were available from 8 trials. No statistically significant improvement was shown in OS, and there was no significant heterogeneity [$\chi^2 = 10.36$, df = 7 (P = 0.17); I² = 32%].
 - Intercalated erlotinib plus chemotherapy treatment showed a modest but statistically significant improvement in OS (HR = 0.82 [95% CI 0.69, 0.98], P = 0.03).
 - Continuous erlotinib plus chemotherapy treatment failed to show an improvement in OS. (...) Additionally, a statistically significant improvement in OS was observed in patients with EGFR mutant tumors (HR = 0.52 [95% CI 0.30, 0.88], P = 0.01).
 - No significant difference in OS was noted in patients with EGFR wild-type tumors.
- Adverse events
 - Data for the grade 3 or 4 adverse events were available in five studies. There were more incidences of grade 3 or 4 anemia (OR = 1.48 [95% CI 1.12, 1.97], P = 0.006), rash (OR = 12.34 [95% CI 5.65, 26.95], P < 0.00001), and diarrhea (OR = 4.25 [95% CI 2.16, 8.38], P < 0.0001) in the erlotinib and chemotherapy combination treatment.
 - However, there was no difference in incidences of grade 3 or 4 neutropenia, leucopenia, or thrombocytopenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combination of chemotherapy and erlotinib is a viable treatment option for patients with NSCLC, especially for patients who never smoked and patients with EGFR mutation-positive disease. In addition, intercalated administration is an effective combinatorial strategy.

However, for patients with EGFR mutation-positive NSCLC, the current standard care is EGFR TKI alone. OPTIMAL study showed that compared with chemotherapy, erlotinib demonstrated a significant benefit in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC, and median

PFS was 13.1 months for erlotinib-treated patients versus 4.6 months for patients receiving chemotherapy. In FASTACT-2, patients with EGFR mutation derived benefit from the combination treatment, and median PFS was 16.8 months. We didn't address whether a combination treatment was better than erlotinib alone for patients with EGFR mutation-positive NSCLC. A head-to-head study is needed to answer this question. In this systematic review, we analyzed the efficacy of different schedules of erlotinib in combination with chemotherapy, and led to a conclusion that the intercalated schedule showed an improvement in PFS and OS, while the continuous schedule did not.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten)

Zhong et al., 2015 [61].

The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis.

Fragestellung

Pemetrexed is currently recommended as the second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, it is unclear whether pemetrexed-based doublet therapy improves treatment efficacy and safety. Thus, this meta-analysis was performed to resolve this controversial question.

Methodik

Population:

- patients diagnosed pathologically with NSCLC and treated previously

Intervention:

- single-agent pemetrexed

Komparator:

- pemetrexed-based doublet therapy

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 03/ 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias; Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10/ 2519 (randomized Phase II and III RCTs)

Qualität der Studien:

- three trials scored 5, two scored 4, four scored 3, and one scored 2.

Studienergebnisse:

- OS and PFS
 - The pooled HR for OS revealed that there were no significant differences between pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.
 - In addition, no significant interstudy heterogeneity was found.
 - Regarding PFS, the pooled HR demonstrated that pemetrexed-based doublet therapy was associated with a 14% reduced risk of progression compared to pemetrexed alone (HR, 0.86; 95% CI, 0.75–0.99; P=0.038). There was some heterogeneity among the included studies (I²=47.5%).
- Safety
 - There were significantly higher incidences of grade 3–4 neutropenia and thrombocytopenia in the pemetrexed-based doublet arm compared with the single-agent pemetrexed arm. However, there were no significant differences in the incidence of grade 3–4 anemia, fatigue, or leukopenia between groups. Except for the grade 3–4 anemia and leukopenia, no significant interstudy heterogeneity was observed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the treatment of advanced NSCLC patients using pemetrexed-based doublet therapy improved PFS and ORR, but not OS, and it also increased toxicity. Thus, the use of pemetrexed-based combination chemotherapy as second-line treatment for NSCLC patients should be considered carefully. Additional RCTs with larger samples are warranted to confirm these findings. The effectiveness of other chemotherapy drugs in combination with pemetrexed needs to be evaluated for the treatment of NSCLC.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

Sheng et al., 2015 [43].

The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this study was to assess the advantage of antiangiogenic therapy plus standard treatment versus standard treatment alone for this population of patients.

Methodik

Population:

- Adult (18 years) patients with histologically or cytologically confirmed stage IIIB/IV NSCLC (all histologies)

Intervention:

- angiogenesis inhibitors plus a present standard single agent chemotherapy (pemetrexed, docetaxel or erlotinib) as salvage cure for patients progressing after first-line treatment (defined as agent blocking angiogenic pathways mediated by vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). Oral small-molecule TKIs or monoclonal antibodies were classified as two types of angiogenesis inhibitors)

Komparator:

- the corresponding cytotoxic agent

Endpunkte:

- at least reported → PFS, OS, ORR and DCR

Recherche/Suchzeitraum:

- In October 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- The data collection and assessment of methodological quality followed the QUORUM and the Cochrane Collaboration guidelines. I^2 for heterogeneity

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 phase II/III RCTs which involved a total of 8358 participants were included.

Qualität der Studien:

- For most studies included in this meta-analysis, low risk of bias existed for all key domains, including sequence generation, allocation concealment, blinding of participants or outcome assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting and other sources of bias. No high risk of bias was detected among the thirteen RCTs.

Studienergebnisse:

- Overall, there was significant improvement in OS (HR 0.94, 95%CI: 0.89-0.99, $p=0.03$), PFS (HR 0.80, 95%CI: 0.76-0.84, $p<0.00001$), ORR (RR 1.75, 95%CI: 1.55-1.98, $p<0.00001$) and DCR (RR 1.23, 95%CI: 1.18-1.28, $p<0.00001$) in the group with antiangiogenic therapy plus standard treatment versus the group with standard treatment alone.
- Subgroup analysis showed that OS benefit was presented only in patients treated with docetaxel plus antiangiogenic agents (HR 0.92, 95%CI: 0.86-0.99, $p=0.02$) and patients with nonsquamous NSCLC (HR for OS 0.92, 95%CI: 0.86-0.99, $p=0.02$).

Table 3. Summary of the subgroup results: Pooled HR & 95%CI for OS.

| | No. of articles | Pooled HR with 95%CI | P-value | Heterogeneity (I ²) | Analysis model |
|-------------------------|-----------------|----------------------|---------|---------------------------------|----------------|
| AT* | 9 | 0.95 (0.89–1.02) | 0.16 | 30% | Fixed |
| AA [‡] | 4 | 0.93 (0.85–1.01) | 0.08 | 18% | Fixed |
| Pemetrexed | 3 | 1.14 (0.80–1.64) | 0.47 | 78% | Random |
| Docetaxel | 5 | 0.92 (0.86–0.99) | 0.02 | 0% | Fixed |
| Non-Docetaxel | 7 | 0.98 (0.90–1.07) | 0.66 | 43% | Fixed |
| EGFR-TKI | 4 | 0.95 (0.85–1.06) | 0.34 | 0% | Fixed |
| Chemotherapy | 9 | 0.94 (0.88–1.00) | 0.05 | 46% | Fixed |
| Double TKI [†] | 3 | 0.94 (0.82–1.07) | 0.34 | 0% | Fixed |
| Non-Squamous cancer | 9 | 0.92 (0.86–0.99) | 0.02 | 10% | Fixed |
| Squamous cancer | 6 | 0.96 (0.87–1.07) | 0.50 | 0% | Fixed |
| Non-squamous cancer+AT | 5 | 0.91 (0.83–1.00) | 0.05 | 0% | Fixed |
| Adenocarcinoma | 4 | 0.90 (0.81–1.00) | 0.06 | 9% | Fixed |

* AT for antiangiogenic-TKI;

[‡] AA refers to antiangiogenic antibody;

[†] Double TKI means antiangiogenic-TKI plus EGFR-TKI.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study revealed that adding antiangiogenic agents to standard treatments could provide clinical benefits to NSCLC patient who failed their first-line therapy. Furthermore, proper selection of the standard treatment regimens and patient population by tumor histology is substantial for future studies and clinical application of antiangiogenic therapy.

Kommentare zum Review

- clinical heterogeneity due to the involvement of various standard treatment regimens and antiangiogenic agents.
- for certain subgroup analysis, publication bias existed due to unclear reasons.
- Gemischte Population. Keine separaten Analysen/Ergebnisse hinsichtlich Stadium.

Shan et al., 2018 [42].

The Role of Combination Maintenance with Pemetrexed and Bevacizumab for Advanced Stage Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to evaluate combination maintenance therapy with bevacizumab plus pemetrexed.

Methodik

Population:

- patients with histologically or cytologically proven stage IIIB or IV NSCLC

Intervention:

- combination maintenance with pemetrexed plus bevacizumab

Komparator:

- any other maintenance therapy or no maintenance therapy

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and treatment-related toxicities (adverse event grade ≥ 3 , AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, PubMed, Cochrane, and Web of Science from 1 January 1960 to 29 October 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias/GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 randomized controlled trials
- 3 included randomized controlled trials evaluated 5 maintenance regimens with a total of 1302 patients enrolled.

Qualität der Studien:

- All three trials were multicenter with adequate randomization. One of them reported concealment of allocation by central randomization. None used double blind method and the blinding of assessors is not informed in all included trials. All RCTs provided complete outcome data and none reported outcomes selectively.

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| F.Barlesi 2014 | + | ? | - | ? | + | + | + |
| J.Patel 2013 | + | ? | - | ? | + | + | + |
| M.Karayama 2016 | + | + | - | ? | + | + | + |

FIGURE 2: Risk of bias assessment in each item. -: high risk of bias; ?: unclear risk of bias; +: low risk of bias.

Studienergebnisse:

- An evident PFS improvement (HR = 0.73, 95% CI = 0.63–0.83, <0.01) was observed in patients with pemetrexed and bevacizumab combination maintenance therapy compared

with single-agent maintenance therapy, yet it did not subsequently lead to a significant improvement in OS (HR = 0.97, 95% CI = 0.84–1.10, $P = 0.66$).

- statistically increased risks for provoking grade 3-4 adverse events in patients managed using pemetrexed plus bevacizumab combination (RR = 1.59, 95% CI = 1.07–2.36, $P = 0.022$).
- Subgroupanalyses
 - Patients managed using the combination strategy appeared to be at an advantage with regard to PFS compared with patients receiving other maintenance regimens when based on subset factors of age, ECOG score, and smoking history. And, remarkably, lower hazard ratios were observed in patients with younger age (< 65 , HR = 0.64, 95% CI = 0.39–0.90, $P < 0.01$), better physical status (ECOG score = 0, HR = 0.60, 95% CI = 0.32–0.87, $P < 0.01$), and no smoking history (never smoked, HR = 0.45, 95% CI = 0.27–0.63, $P < 0.01$).
 - As for overall survival, a clear trend for longer OS was observed in patients with age < 65 years, ECOG score = 0, or never smoked. However, no statistically significant improvement was detected in all three subsets.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study suggests that the double maintenance of pemetrexed and bevacizumab is associated with significantly prolonged PFS but not OS and is accompanied by increased risks of grade 3-4 adverse events. Given the current limitation of existing studies and this meta-analysis, further studies like ECOG 5508 are expected to report a fundamental strategy and provide a powerful clinical evidence.

Kommentare zum Review

- heterogeneity across included trials

Wang et al., 2016 [51].

Single-agent maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and Bayesian network meta-analysis of 26 randomized controlled trials.

Fragestellung

network meta-analysis to assess the comparative treatment efficacy of several single-agent maintenance therapy regimens for stage III/IV NSCLC.

Methodik

Population:

- patients were pathologically or cytologically-diagnosed with non-resectable stage III or IV NSCLC

Intervention/Komparator:

- single-agent maintenance therapy and placebo, observation, or another single-agent maintenance regimen

Endpunkte:

- OS, PFS, averse events

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to November 09, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- For each included trial, the following domains of bias were judged and ranked into "low risk," "high risk," or "unclear risk": generation of random sequence, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, selective reporting of outcome, and other biases.
- GRADE system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- total of 26 trials covering 7,839 patients, of which 24 trials were included in the OS analysis, while 23 trials were included in the PFS analysis.

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

- Since direct data comparing different maintenance therapy regimens was available for only two couples of regimens, measurement of inconsistencies between direct and indirect data was limited. In general, the most common reasons for lowering the quality of evidence were limitations in trial design and imprecision in some studies. Data suggested that evidence on switchdocetaxel, continue-paclitaxel and switch-vinorelbine were rated as limited quality, while evidence on switch-pemetrexed, switch-belagenpumatucel-L and switch-racotumomabalum was rated as higher quality.

Studienergebnisse:

No maintenance control was set as the reference in all analyses.

- In total, 24 trials were included in the OS analysis: Based on assessment of model fit, results calculated by random effects models are presented in this section.
- Several maintenance therapy regimens yielded longer OS than no-maintenance, although differences were not statistically significant in some regimens. Switch-docetaxel, continue-paclitaxel, switch-sunitinib, switch-vandetanib, switch-carboxyaminoimidazole (CAI), and switch-vinorelbine did not improve OS. Switch-maintenance therapy with racotumomab-alum vaccine showed excellent efficacy compared to no-maintenance with a HR D 0.64 [95% credible intervals (CrI), 0.45-0.92]
- In PFS analysis, we included 23 trials: Continue-paclitaxel, switch-belagenpumatucel-L, or switch-CAI did not yield longer PFS than no-maintenance. Switch-pemetrexed and switch-gefitinib showed excellent efficacy compared to no-maintenance with HRs D 0.54 (95% CI [0.26-1.04]) and 0.60 (95% CI [0.40-0.90]).
- Ranking which indicated the probability of the best regimen in descending order, among all treatments

- Based on OS): switch-racotumomab-alum vaccine had the greatest probability as the best regimen (52%), with switch-pazopanib ranked second (32%), and switch-pemetrexed ranked third (6%).
- Based on PFS, switch-pemetrexed ranked first (34%), followed by switch-sunitinib (19%), with switch-pazopanib ranked third (12%).
- Adverse events:
 - Maintenance chemotherapy (including pemetrexed, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, and vinorelbine) was commonly associated with hematologic events such as neutropenia, thrombocytopenia, and anemia. Maintenance tyrosine kinase inhibitor (TKI) (including EGFR-TKI and other TKIs) commonly caused more skin and gastrointestinal AEs, such as rash, nausea, and vomiting. Maintenance vaccine (including belagenpumatucel-L, racotumomab-alum, and L-BLP25) was commonly associated with injection site reaction and flu-like symptoms. The main AE of CAI was nausea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our NMA demonstrates that several single-agent maintenance therapy regimens may prolong OS and PFS for stage III/IV NSCLC. Racotumomab-alum vaccine has shown potential survival benefit in unselected NSCLC population but should be confirmed with additional clinical evidence.

Tan P et al., 2015 [50].

Bayesian network meta-comparison of maintenance treatments for stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with good performance status not progressing after first-line induction chemotherapy: results by performance status, EGFR mutation, histology and response to previous induction

Fragestellung

systematic review and network meta-analysis of maintenance treatments in subgroups determined by performance status (PS), epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation, histology and response to induction.

Methodik

Population:

- stage IIIb/IV NSCLC patients not progressing after first-line chemotherapy

Intervention/Komparator:

- Maintenance treatments (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- OS, PFS and AEs (all grades and grade 3 or worse)

Recherche/Suchzeitraum:

- 1st December 2003 to 14th October 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- K.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

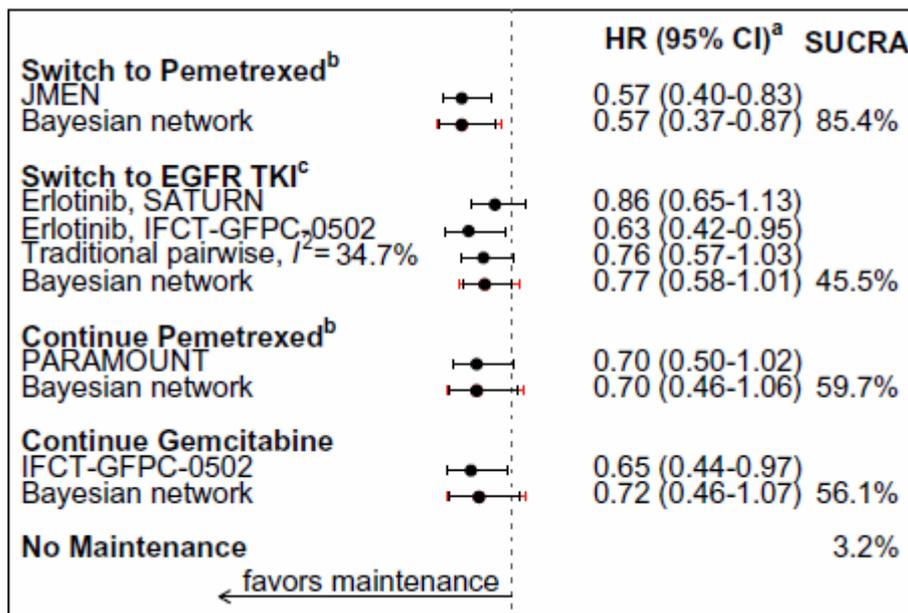
- Twelve trials evaluating eight maintenance treatments in 3850 patients

Qualität der Studien:

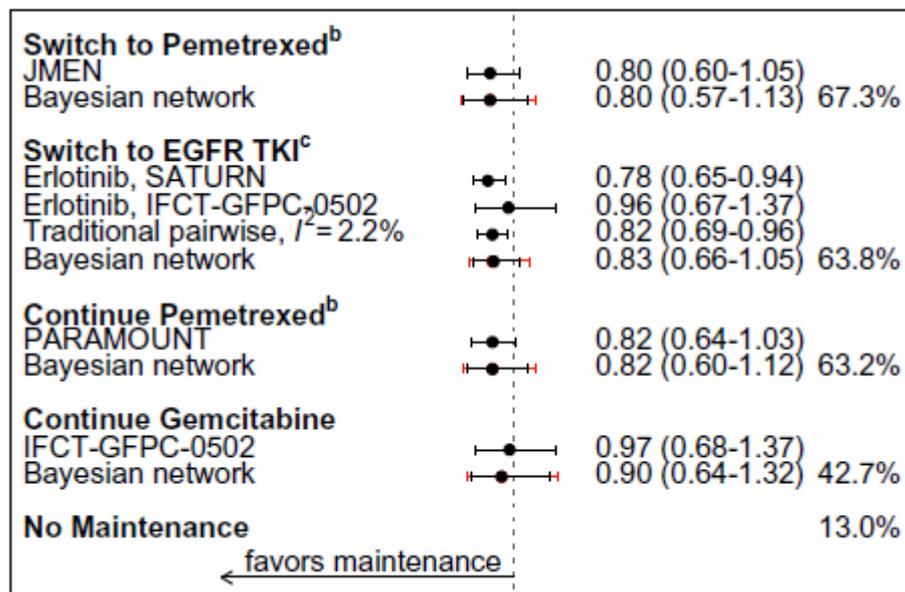
- K.A.

Studienergebnisse:

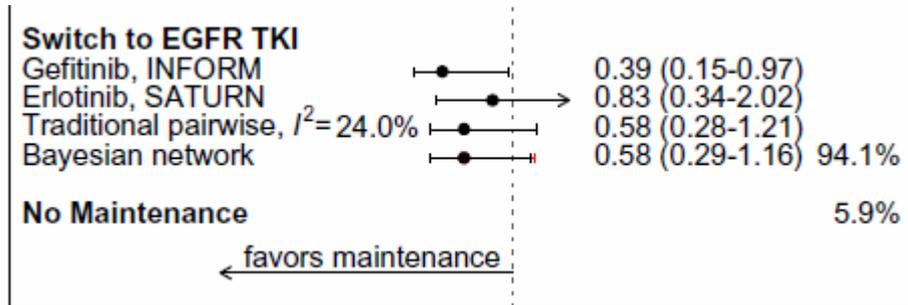
- Selected maintenance treatments showed clinically meaningful benefits of $\geq 20\%$ reduction in hazards of death with $\geq 90\%$ probability of outperforming no maintenance in terms of OS:
 - (i) switch to or continue pemetrexed (nonsquamous), continue gemcitabine, or switch to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for PS 0 patients



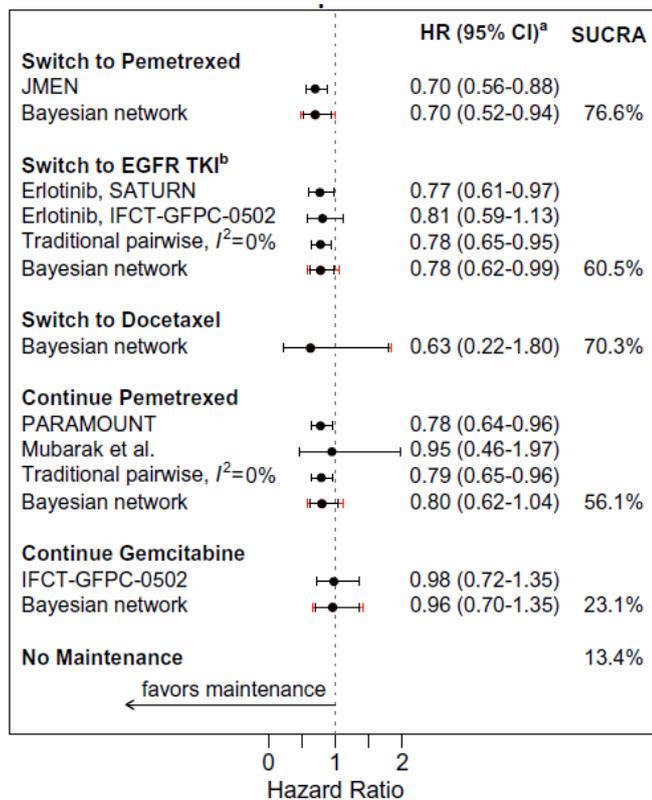
- (ii) switch to pemetrexed (nonsquamous) for PS 1 patients



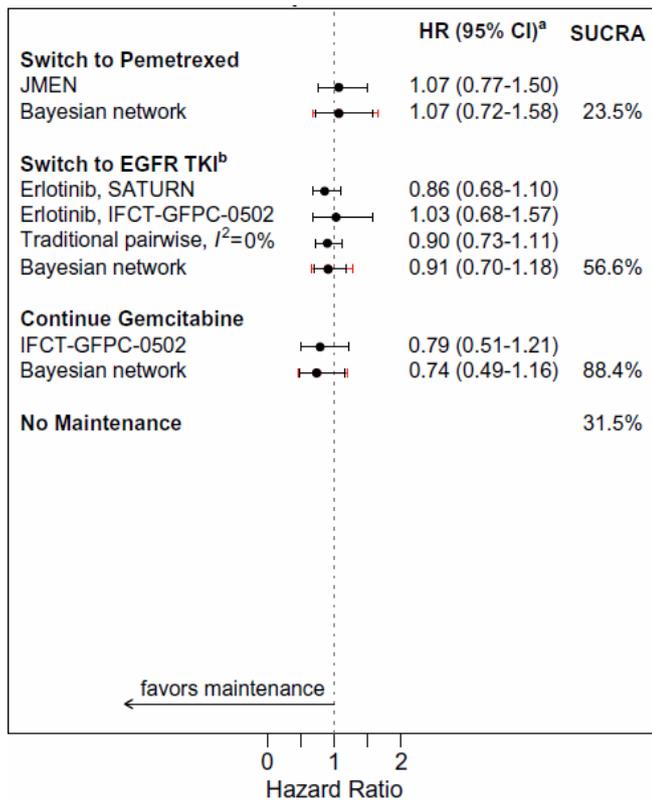
- o (iii) switch to EGFR TKI for EGFR mutation positive patients



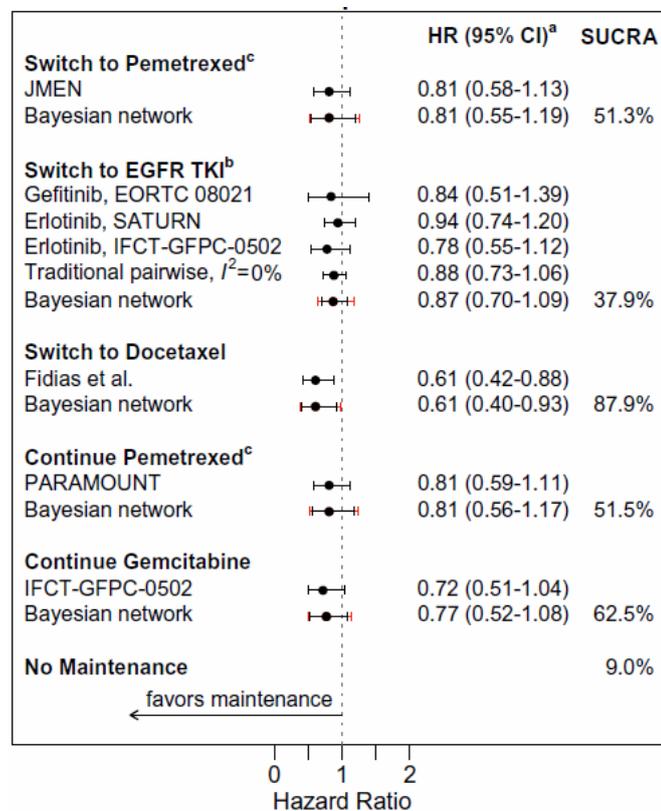
- o (iv) switch to or continue pemetrexed or switch to EGFR TKI for nonsquamous patients



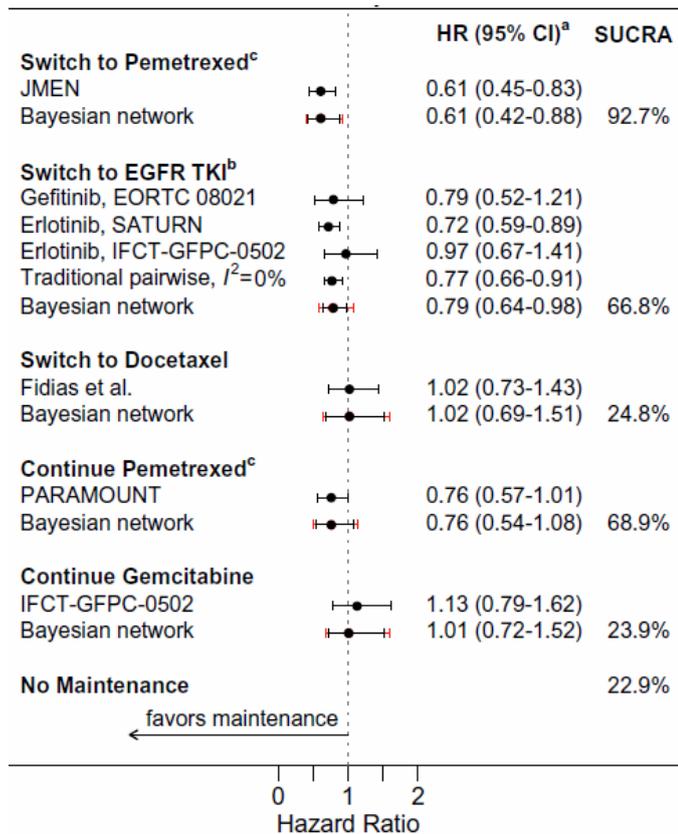
- o (v) continue gemcitabine for squamous patients



- o (vi) switch to docetaxel or continue gemcitabine for responders (CR/PR) to induction



- o (vii) switch to or continue pemetrexed (nonsquamous → siehe (v) squamous patients) or switch to EGFR TKI for patients with stable disease post-induction.



- Adverse events
 - Maintenance chemotherapy was commonly associated with haematologic events, with neutropenia frequently seen with docetaxel (76%) and gemcitabine (42%), and less common with pemetrexed (6–12%). Maintenance EGFR TKI was commonly associated with skin and gastrointestinal adverse events, maintenance MKI was associated with hypertension and maintenance bevacizumab was associated with hypertension and haemorrhagic events.
- Combination maintenance therapy with bevacizumab
 - Combination maintenance with bevacizumab/pemetrexed in AVAPERL and bevacizumab/erlotinib in ATLAS versus bevacizumab suggested a trend for OS benefits with significant PFS benefits.
 - Similar to other EGFR TKI maintenance trials, ATLAS] demonstrated the possibility of substantial OS benefit in the EGFR mutation positive population (OS HR 0.46, 95% CI 0.21–1.02) versus wild-type (OS HR 0.86, 95% CI 0.65–1.15).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, selected maintenance treatments administered to good performance status patients with non-progressing stage IIIb/IV NSCLC after first-line chemotherapy show clinically meaningful survival benefits. Benefits are optimised by targeting specific maintenance to individual patients, guided by performance status, EGFR mutation status, histology and response to previous induction. Tolerability of maintenance and patient preferences should also be considered in treatment decisions.

Kommentare zum Review

- Inability to evaluate combination bevacizumab maintenance in the efficacy analysis.

Hu et al., 2016 [29].

Role of Gemcitabine and Pemetrexed as Maintenance Therapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Fragestellung

to assess the role of gemcitabine and pemetrexed in the maintenance treatment of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients were pathologically diagnosed with advanced chemotherapy-naïve NSCLC

Intervention:

- gemcitabine or pemetrexed as a single agent was applied in maintenance therapy after 4 to 6 cycles of induction chemotherapy

Komparator:

- no restrictions were imposed and included BSC/observation, cytotoxic agents, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), EGFR-TKI or any other therapeutic drugs.

Endpunkte:

- PFS and OS, risk ratios (RR) of grade 3–4 adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE and Cochrane library databases from their inceptions to September 16, 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE system / Cochrane risk of bias tool

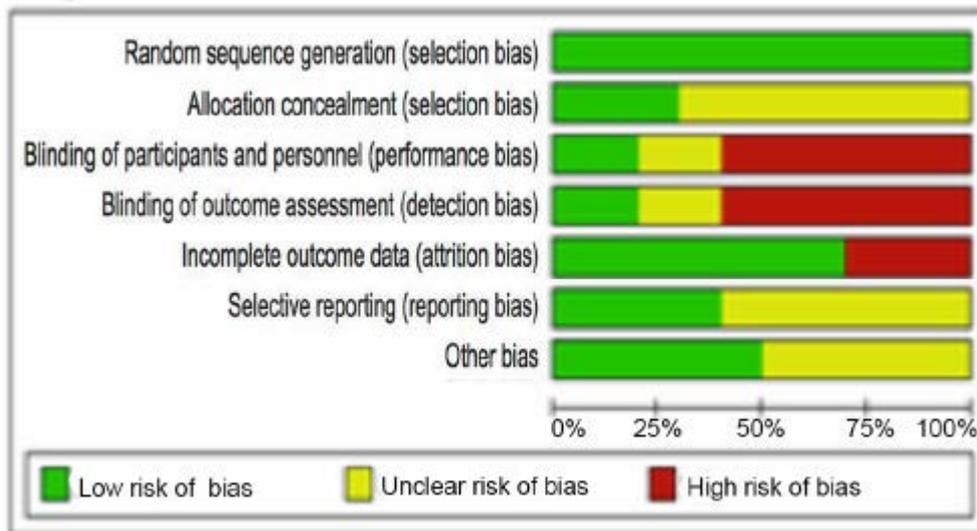
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven randomized controlled trial (RCT) studies

Qualität der Studien:

- Risk of bias:



- Regarding the grade, the GRADE system indicated that the gemcitabine group was "MODERATE", the pemetrexed group was "HIGH", and both the pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab groups and pemetrexed vs. B groups were "LOW".

Studienergebnisse:

- Ten studies were included in the meta-analysis and divided into the following 4 groups: gemcitabine vs. best supportive care (BSC)/observation, pemetrexed vs. BSC/placebo, pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab and pemetrexed vs. bevacizumab.
 - Gemcitabine exhibited significantly improved progression-free survival (PFS) compared with BSC (hazard ratio (HR) = 0.62, $p = 0.000$).
 - Pemetrexed exhibited significantly improved PFS (HR = 0.54, $p = 0.000$) and OS (HR = 0.75, $p = 0.000$) compared with BSC.
 - Pemetrexed + bevacizumab almost exhibited significantly improved PFS (HR = 0.71, $p = 0.051$) compared with bevacizumab.
 - Pemetrexed exhibited no improvement in PFS or overall survival (OS) compared with bevacizumab.

Adverse events: Thus, in the gemcitabine vs. BSC/observation group, the pooled HR was 4.70 (2.87–7.69, $p = 0.000$; $I^2 = 14.6\%$, $p = 0.279$). In the pemetrexed vs. BSC \pm placebo group, the pooled HR was 3.27 (1.56–6.83, $p = 0.002$; $I^2 = 63.8\%$, $p = 0.063$). In the pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab group, the HR was 1.25 (1.08–1.45, $p = 0.002$; $I^2 = 62.1\%$, $p = 0.104$). In the pemetrexed vs. bevacizumab group, the HR was 0.79 (0.49–1.29, $p = 0.343$; $I^2 = 65.7\%$, $p = 0.088$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In our article, we confirmed that gemcitabine significantly improved PFS compared with BSC, pemetrexed significantly improved PFS and OS compared with BSC \pm placebo, and pemetrexed + bevacizumab approached a significantly improved PFS compared with bevacizumab alone. The incidence of grade 3–4 AEs was significantly increased in the maintenance therapy arm compared with the control arm. Additional trials are required to confirm the impact of pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab and pemetrexed vs. bevacizumab. In particular, randomized, controlled double-blind trials are required. Randomized, controlled double-blind trials are also

needed for gemcitabine vs. BSC studies. In pemetrexed + bevacizumab vs. bevacizumab or pemetrexed vs. bevacizumab studies, the contribution of maintenance therapy to the outcomes should be separately evaluated. Finally, regarding the socioeconomic impact, the problems of maintenance therapy must identify new solutions.

Kulkarni et al., 2016 [33].

The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non–Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review

Fragestellung

to examine the use of systemic treatment in the maintenance of patients with NSCLC.

Methodik

Population:

- Patients with stage IIIB or IV NSCLC

Intervention/Komparator:

- maintenance systemic treatment against another systemic treatment or placebo

Endpunkte:

- response rate, PFS, OS, quality of life, and adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- To 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen randomized controlled trials with 22 publications were included

Qualität der Studien:

- For the fully published papers, the randomization method was either unclear or not reported in three studies. Blinding was either open label or not reported in four studies. Losses to follow-up were not reported in four studies and the role of the funder was unclear in five studies.

Studienergebnisse:

- OS:
 - The overall survival benefit was strongest for maintenance therapy with pemetrexed for patients with nonsquamous NSCLC (HR= 0.74, 95% CI: 0.64–0.86) but not significant for patients with squamous NSCLC.
 - There was also an overall survival benefit with maintenance therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, but the magnitude of the benefit was smaller than with pemetrexed HR = 0.84, 95% CI: 0.75–0.94).

- Docetaxel or gemcitabine as maintenance chemotherapies did not have an impact on overall survival.
- PFS:
 - Patients with a histologic diagnosis of nonsquamous cell carcinoma who received pemetrexed as maintenance therapy had longer PFS (HR = 0.51, 95% CI: 0.41–0.63, $p < 0.00001$) compared with those who did not receive pemetrexed as maintenance therapy.
 - A significant interaction was found between EGFR mutation status and treatment for PFS, with a larger improvement in PFS for patients with EGFR mutations (EGFR positive: HR = 0.22, 95% CI: 0.10–0.46, EGFR wild type: HR = 0.82; 95% CI: 0.71–0.96, $p = 0.0007$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in patients with advanced, stage IIIB/IV NSCLC whose disease has not progressed (i.e., those with a complete response, partial response, or stable disease) after at least four cycles of platinum-based chemotherapy, there is evidence for a beneficial effect of OS with few adverse events to support the use of pemetrexed and EGFR TKI maintenance therapy. For pemetrexed, the evidence is strongest for patients with nonsquamous NSCLC. There is insufficient evidence to recommend either gemcitabine or docetaxel for maintenance therapy, and they should be considered an option in the management of patients with a histologic diagnosis of nonsquamous cell carcinoma.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [35].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms .

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Leitlinie adressiert die Versorgung aller Patienten mit einem Lungenkarzinom sowie darüber hinaus die Versorgung bzgl. Früherkennung von Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Diese S3-Leitlinie ist maximal bis 2022 oder bis zur nächsten Aktualisierung gültig.
- Neuerungen in der aktuellen LL: u.a. Therapien des Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie, palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom)
- formalen Konsensusverfahrens.: durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen.
- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- Molekular stratifizierte Therapie (05.06.2014); Molekular stratifizierte Therapie (05.06.2014); Anti VEGF (22.07.2014)

LoE

- Cochrane Risk of Bias Tool

GoR

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A | Starke Empfehlung | soll |
| B | Empfehlung | sollte |
| 0 | Empfehlung offen | kann |

Tabelle 7: Konsensusstärke

| Konsensstärke | Prozentuale Zustimmung |
|--------------------------|-----------------------------------|
| Starker Konsens | > 95 % der Stimmberechtigten |
| Konsens | > 75 – 95 % der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | 50 – 75 % der Stimmberechtigten |
| Dissens | < 50 % der Stimmberechtigten |

Empfehlungen

Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie)

- Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten ohne Mutationsnachweis

8.6.2.1. Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 %

| 8.66. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Therapie-naiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur : [773] | |
| | Konsensstärke: | |

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

| 8.67. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin. | |
| Level of Evidence 1a | Literatur : [774-783] | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

| 8.68. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad A | In der Erstlinienchemotherapie sollen 4-6 Zyklen gegeben werden. | |
| Level of Evidence 1a | Literatur : [784][660][659] | |
| | Konsensstärke: 80% | |

| | | |
|--------------------------------|---|-------------|
| 8.69. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
| Empfehlungsgrad 0 | Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur : [770, 787-791] | |
| | Konsensstärke: 96 % | |
| 8.71. | Evidenzbasiertes Statement | 2018 |
| Level of Evidence 1a | Auch beim NSCLC ECOG 2 sind die Therapieziele der palliativen (nicht kurativen) Therapie (ohne therapierbare Mutationen/Translokationen) Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumoransprechen und Überlebensverlängerung). Diese Therapieziele können mit einer palliativen Chemotherapie, zusätzlich zu best supportive care erreicht werden. | |
| | Quellen :[804, 805] | |
| | Konsensstärke: 100 % | |
| 8.72. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z.B. Carbo/Pacli oder Carbo/Pem angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1a | Quellen : [804] | |
| | Konsensstärke: 100 % | |
| 8.73. | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
| EK | Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden. | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

- Stellenwert von Erhaltungstherapien

| 8.74. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad 0 | Patienten mit nicht-plattenepithelalem Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand kann bei Ansprechen auf die und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (switch maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [820] | |
| | Konsensstärke: 93% | |

| 8.75. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit nicht-plattenepithelalem Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand sollte bei Ansprechen auf die Cis/Pem-Chemotherapie und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine Erhaltungstherapie (continuation maintenance) mit Pemetrexed angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [805, 821-824] | |
| | Konsensstärke: 88% | |

| 8.76. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|-------------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad B | Patienten mit Plattenepithelkarzinom, sollte nach Erstlinienchemotherapie keine Erhaltungstherapie angeboten werden. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind Patienten, die Necitumumab in der Erstlinientherapie erhalten haben. | |
| Level of Evidence 4 | Literatur: [771] | |
| | Konsensstärke: 100% | |

- Zweitlinientherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Mutationsnachweis



| 8.85. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad B | Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Treibermutation und bei nachgewiesener PDL1-Positivität sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit einem PD1-Inhibitor angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [842, 843] | |
| | Konsensstärke: 96 % | |

| 8.86. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten (ECOG 0-1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL1-Negativität soll eine 2. Linientherapie angeboten werden. Therapieoption sind: <ul style="list-style-type: none">- Docetaxel-Nintedanib,- Docetaxel-Ramucirumab,- Pemetrexed,- Docetaxel,- Erlotinib- Nivolumab. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [835-838, 841-845] | |
| | Konsensstärke: 88 % | |

| 8.87. | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|---|------|
| EK | Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL-1-Negativität sollten in die Entscheidung der Positionierung der Therapie in die Zweit- oder Drittlinie klinische Faktoren wie Rezidivzeitpunkt, Raucherstatus, Tumordynamik, Mutationsstatus, Komorbiditäten, und die Verträglichkeit der Erstlinientherapie einbezogen werden. | |
| | Konsensstärke: 100% | |

| 8.88. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad B | <p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden.</p> <p>Therapieoptionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Pemetrexed - Docetaxel mit Ramucirumab/Nintedanib - Erlotinib. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [835-838, 841, 844, 845] | |
| | Konsensstärke: 96 % | |

| 8.89. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad 0 | <p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.</p> | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [842, 843] | |
| | Konsensstärke: 93 % | |

- Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation oder weiteren bekannten Treibermutationen (ECOG 0-4)

8.6.6.1. Erstlinientherapie bei Chemotherapie-naiven Patienten

| 8.100. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad A | <p>NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor angeboten werden.</p> | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [849, 871] | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

8.6.6.2. Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

| 8.101. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|--|------|
| Empfehlungsgrad A | ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [875] | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

8.6.6.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen

| 8.102. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|--------------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad A | ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [876] | |
| | Konsensstärke: 85 % | |

8.6.6.4. Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib

| 8.103. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|---|------|
| EK | ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt. Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren. | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

| 8.104. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|---|------|
| EK | Bei Zulassung neuer-ALK Inhibitoren sollte eine Rebiopsie in Analogie zur akquirierten EGFR-Resistenz erfolgen. | |
| | Konsensstärke: 84 % | |

- Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

8.6.7.1. Erstlinientherapie

| | | |
|--------------------------------|--|------|
| 8.105. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | Literatur: [880] | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

8.6.7.2. Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

| | | |
|-----------|--|------|
| 8.106. | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
| EK | Bei Progress unter Therapie mit Crizotinib und fehlender Möglichkeit des Einschusses in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor sollte, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, entweder mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie oder einer Monotherapie angeboten werden (siehe Kapitel Chemotherapie). | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

- Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation

8.6.8. Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation

| | | |
|--------------------------------|---|------|
| 8.107. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2018 |
| Empfehlungsgrad B | NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden. | |
| Level of Evidence 2b | Literatur: [880] | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

- Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

| 8.108. | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|--|------|
| EK | Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF V600 Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z.B. für BRAF-V600 Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und RET-Fusionen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der molekularen Pathologie soll dadurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inkl. Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden. | |
| | Konsensstärke: 92 % | |

- Systemtherapie (Drittlinie und ggf. weitere)

| 8.109. | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|--|------|
| EK | Bei Patienten in adäquatem Allgemeinzustand (ECOG 0-2), die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, sollte eine Drittlinientherapie angeboten werden. | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

| 8.110. | Konsensbasierte Empfehlung | 2018 |
|-----------|---|------|
| EK | Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) und mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation zur Symptomkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung angeboten werden. | |
| | Konsensstärke: 100 % | |

- Erhaltungstherapie
Chemotherapie

| 9.31. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad A | Insgesamt kann der Stellenwert einer Erhaltungstherapie trotz einer positiven Metaanalyse als nicht gesichert betrachtet und damit ihr routinemäßiger Einsatz nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b) | |

Biologische Substanzen

| 9.32. | Evidenzbasierte Empfehlung | 2010 |
|-----------------------------|---|------|
| Empfehlungsgrad A | Eine Erhaltungstherapie mit biologischen oder molekular-gezielten Substanzen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b). | |

Hanna N et al., 2017 [26].

Siehe auch: Masters GA et al. 2016 [38].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What systemic therapy treatment options should be offered to patients with stage IV NSCLC, depending on the subtype of the patient's cancer?

Methodik
Grundlage der Leitlinie

- Update der LL von 2015
- An Update Committee of the American Society of Clinical Oncology NSCLC Expert Panel based recommendation on a systematic review of randomized controlled trials from February 2014 to February 2016.
- The guideline recommendations were crafted, in part, using the GuideLines Into DEcision
- Support (GLIDES) methodology and accompanying BRIDGE-Wiz software™. The process incorporates distilling the actions involved, identifying who will carry them out, to whom, under what circumstances, and clarifying if and how end users can carry out the actions consistently. This process helps the Expert Panel focus the discussion, avoid using unnecessary and/or ambiguous language, and clearly state its intentions.
- The methodological review is completed by a member of the CPGC'S Methodology Subcommittee and/or by ASCO guidelines staff using AGREE II instrument.

LoE

| Rating | Definition |
|---------------------|---|
| High | High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net |
| Intermediate | Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect. |
| Low | Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or |
| Insufficient | Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better |

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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |

Empfehlungen

First-Line Treatment for Patients

- Patients with non–squamous cell carcinoma without a tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement and with a performance status (PS) of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):
 - With high PD-L1 expression (tumor proportion score [TPS] \geq 50%) and no contraindications, single-agent pembrolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - With low PD-L1 expression (TPS<50%), a variety of combination cytotoxic chemotherapies (with or without bevacizumab if patients are receiving carboplatin and paclitaxel) are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non–platinum based [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]).
 - There is insufficient evidence to recommend bevacizumab in combination with pemetrexed plus carboplatin.
 - Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, or immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.

- With PS of 2, combination or single-agent therapy or palliative care alone may be used (chemotherapy [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]; palliative care [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong]).
- With ALK gene rearrangements, crizotinib is recommended (Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- With ROS1 rearrangement, crizotinib is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

Second-Line Treatment for Patients

- Without a tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement and with PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):
 - In patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 1%) and no contraindications who received first-line chemotherapy and have not received prior immune therapy, single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - In patients with negative or unknown tumor PD-L1 expression (TPS < 1%) and no contraindications who received first-line chemotherapy, nivolumab, or atezolizumab, a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, and immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.
 - In patients who received an immune checkpoint inhibitor as first-line therapy, a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non-platinum based [Informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong]).
 - In patients with contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy after first-line chemotherapy, docetaxel is recommended (Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
 - In patients with non-squamous cell carcinoma who have not previously received pemetrexed, pemetrexed is recommended (Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- With ROS1 rearrangement:
 - In patients who have not received prior crizotinib, crizotinib is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
 - In patients who have received prior crizotinib, platinum-based therapy in the second line with or without bevacizumab is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).
- With BRAF mutations:
 - In patients without prior immune checkpoint therapy and high PD-L1 expression (TPS > 1%), atezolizumab, nivolumab, or pembrolizumab is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
 - In patients who have received prior immune checkpoint therapy, dabrafenib alone or in combination with trametinib in third line is an option (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

Third-Line Treatment for Patients

- In patients without a tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement and with non-squamous cell carcinoma and PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2), who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint therapy, single-agent pemetrexed or docetaxel are options (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- In patients with tumor EGFR-sensitizing mutation(s) who have received at least one first-line EGFR-TKI and prior platinum-based chemotherapy, there are insufficient data to recommend immunotherapy in preference to chemotherapy (pemetrexed or docetaxel [Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak]).

Fourth-Line Treatment for Patients

- Patients and clinicians should consider and discuss experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care.

Ellis PM et al., 2016 [7].

Cancer Care Ontario (CCO)

Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- Clinical Question B1: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and NSCC?
- Clinical Question B2: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and SCC?
- Clinical Question B3.a: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing EGFR mutation who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression?
- Clinical Question B3.b: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing EGFR mutation who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression after an initial response?
- Clinical Question B4: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK rearrangement with progression after first-line crizotinib?
- Clinical Question B5: What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- update von 2009 und 2010, in 2016 Adaptation der aktuellen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) mit ergänzenden systematischen Übersichten zu den klinischen Fragestellungen (siehe oben), methodisches Vorgehen orientiert an AGREE II, internes formales Abstimmungsverfahren, externes Review, COI z.T. vorhanden
- LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung abgebildet

- Systematisches Review: MEDLINE (1946 to February 16, 2016), EMBASE (1996 to February 16, 2016), and PubMed (February 16, 2016) databases were searched for RCTs.
- Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft

Recommendations

First-Line Treatment for Patients:

- Without an epidermal growth factor receptor (EGFR)-sensitizing mutation or ALK gene rearrangement, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 0 to 1 (or appropriate PS 2), a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended. Platinum-based doublets are preferred, along with early concurrent palliative care and symptom management. Based on tumour histology (ie, squamous vs. non-squamous), there are some variations.
- Adding bevacizumab to carboplatin plus paclitaxel is recommended if there are no contraindications. An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.
- With PS 2: combination or single-agent chemotherapy or palliative care alone may be used.
- With ALK gene rearrangements: crizotinib is recommended.
- With ROS1 rearrangement: crizotinib is recommended.

Second-Line Treatment for Patients:

- With NSCC: nivolumab (in all patients with NSCLC) or pembrolizumab (in patients with programmed cell death ligand 1 [PD-L1]-positive tumours) is preferred over docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed.
- With ALK rearrangement and progression after first-line crizotinib: chemotherapy or ceritinib may be offered.

Third-Line Treatment for Patients:

- Who have not received erlotinib or gefitinib and have PS 0 to 3: erlotinib may be recommended.
- With NSCC and progression on nivolumab or pembrolizumab: docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed may be recommended.

What is the optimal treatment for patients with stable disease or response after four cycles of cytotoxic chemotherapy?

Maintenance therapy is recommended as an option for therapy as described below:

- Maintenance therapy with pemetrexed should be considered an option for patients with non-squamous NSCLC. Maintenance therapy with pemetrexed is not recommended for patients with squamous NSCLC.
- Maintenance therapy with EGFR TKIs may be considered an option. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib. Any decision should be made in conjunction with discussion with the patient.
- There is insufficient evidence to recommend docetaxel or gemcitabine as maintenance chemotherapies.

- In patients who elect to have a break following first-line therapy, second-line therapy should be considered at the time of progression.

Qualifying statements

- These recommendations apply both to patients who previously received pemetrexed or non-pemetrexed-containing platinum-doublet chemotherapy.
- Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compared these two agents as maintenance therapy. However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the overall survival advantage was modest for both agents.
- The recommendation for EGFR TKIs applies to both EGFR mutation-positive and wild-type patients. □ Since the cut-off date of the review of the literature, a notification has been released by Health Canada based on the results of the IUNO trial [3,4]. While the results are not available in the public domain, Health Canada has recommended that EGFR TKI maintenance therapy should not be used in patients with EGFR wild-type advanced NSCLC.
- In patients receiving maintenance bevacizumab, it is unclear whether the addition of maintenance pemetrexed improves overall survival.

Alberta Health Services (AHS), 2013 [1].

Alberta Provincial Thoracic Tumour Team

Non-small cell lung cancer - stage IV

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- What is the recommended first-line therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC)?
- What is the role for EGFR tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of patients with stage IV NSCLC?
- What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC?
- What is the role of palliative radiotherapy in the management of patients with stage IV NSCLC?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2013

LoE/GoR

- no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations

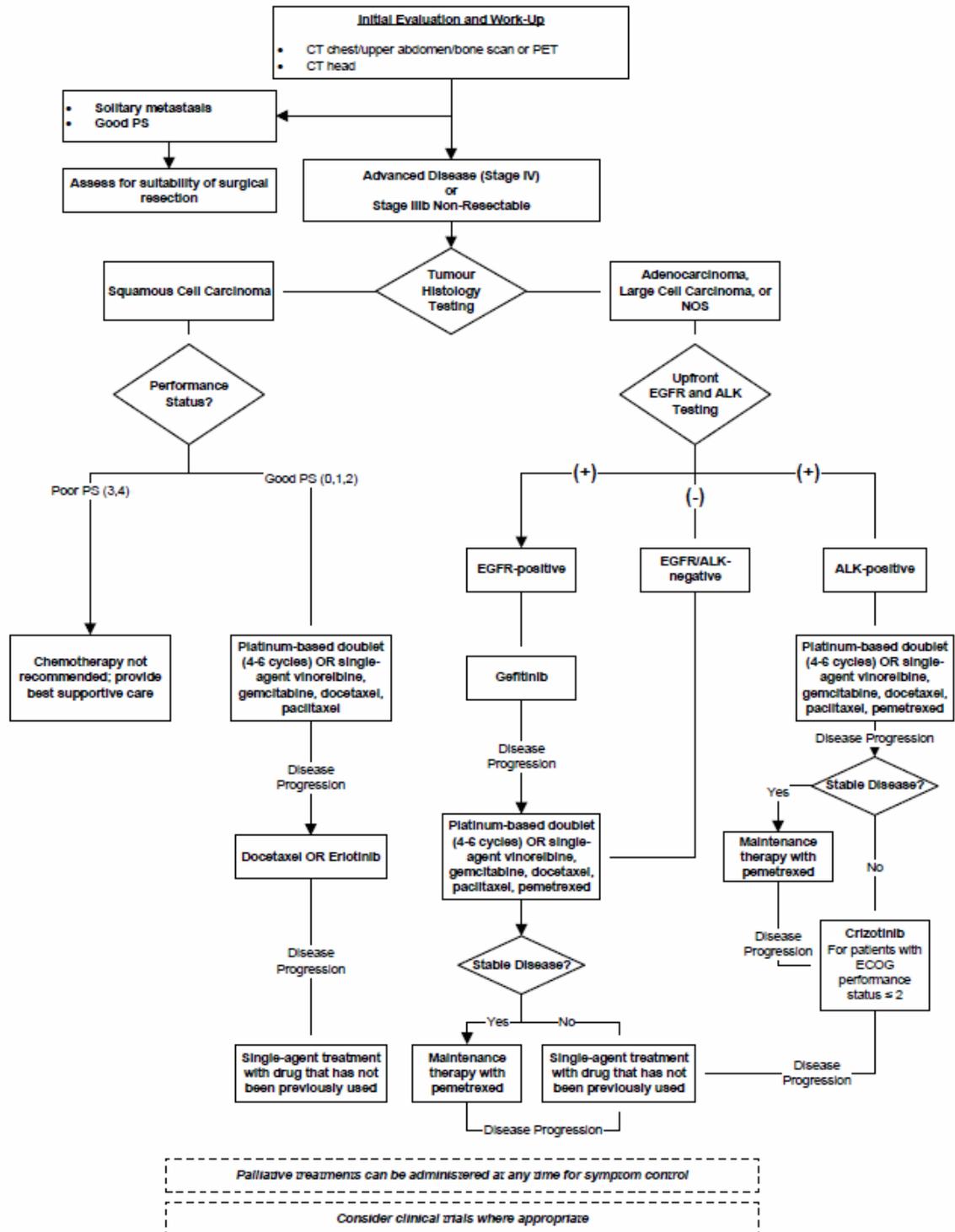
Sonstige methodische Hinweise

- direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben
- kein formaler Konsensusprozess beschrieben
- no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline
- authors have not been remunerated for their contributions
- Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.

Recommendations

- Patients with a solitary metastasis as the basis for stage IV disease with good performance status and otherwise resectable and limited thoracic disease may benefit from more aggressive management, including surgical intervention and/or stereotactic radiotherapy.
- Combination chemotherapy consisting of a platinum-based doublet is the standard of care for first-line treatment of advanced NSCLC (except for EGFR-positive patients). The combination of three chemotherapeutic agents for the first-line treatment of advanced NSCLC is not routinely recommended based on current evidence.
- Therapy should be continued for four cycles in most patients, and not more than six cycles in responding patients.
- Acceptable alternatives to combination chemotherapy include non-platinum doublets or monotherapy:
 - For patients with a borderline performance status (PS=2), single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is recommended over best supportive care alone.
 - For elderly patients who cannot tolerate a platinum-based combination, single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is associated with improved survival and quality of life when compared to best supportive care alone. However, elderly patients with a good performance status (PS=0-1) should receive combination chemotherapy with a platinum-based doublet.
- Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used.
- Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta.
- Testing for ALK mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for second line therapy with crizotinib.
- Palliative radiotherapy is recommended for relief of specific symptoms and prophylactic prevention of symptom development.

TREATMENT ALGORITHM



Maintenance chemotherapy: Recent phase III clinical trials have reported a survival benefit associated with maintenance therapy in select patients with stage IIIB or IV NSCLC who have responded to initial chemotherapy and/or who have not progressed after four cycles of platinum-based chemotherapy. In one randomized double-blind study, Ciuleanu and colleagues compared 441 patients treated with maintenance pemetrexed plus BSC to 222 patients who

received BSC alone; all patients had stage IIIB or IV disease and had not progressed after four cycles of platinum-based chemotherapy. Pemetrexed was associated with improved progression-free survival (4.3 vs. 2.6 months; HR=0.50; 95% CI 0.42–0.61, $p<0.0001$) and overall survival (13.4 vs. 10.6 months; HR=0.79; 95% CI 0.65–0.95, $p=0.012$) compared with placebo. The improvements in progression-free and overall survival were recorded mainly in patients with non-squamous histology; more specifically, in a post hoc intention-to-treat analysis, median progression-free survival for the 328 patients with adenocarcinoma histology was significantly better for those treated with pemetrexed versus placebo (4.7 vs. 2.6 months; HR=0.45, 95% CI 0.35-0.59; $p<0.0001$). Similarly, in the SATURN trial, patients were randomized to receive maintenance therapy with either erlotinib ($n=438$) or placebo ($n=451$) if they did not have progressive disease following four cycles of platinum-based chemotherapy.⁸² The median progression-free survival was significantly longer for patients treated with erlotinib versus placebo (12.3 vs. 11.1 months; HR=0.71; 95% CI 0.62–0.82, $p<0.0001$). For patients with EGFR-positive immunohistochemistry, those who were treated with erlotinib had a significantly longer progression-free survival compared to those treated with placebo. Fidias et al. reported the results of a phase III randomized trial involving patients with stage IIIB or IV disease who were treated with first-line gemcitabine and carboplatin.⁸³ After four cycles, patients who had not progressed were randomly assigned to immediately receive six cycles of docetaxel or to follow the standard of care, which was defined as no additional therapy until disease progression, at which point they received docetaxel. Treatment with immediate docetaxel was associated with a significantly longer progression-free survival than treatment with delayed docetaxel (5.7 vs. 2.7 months, $p=0.0001$); there was also a non-significant trend toward improved survival with immediate docetaxel compared with delayed docetaxel (12.3 vs. 9.7 months, $p=0.0853$). Notably, while 95 percent of patients in the immediate treatment arm received at least one cycle of docetaxel, only 63 percent of patients in the delayed arm actually went on to receive docetaxel at progression. Median survival for the patients in the delayed arm who actually received docetaxel was equivalent to the 12.5 month survival of the patients in the immediate arm, suggesting that the patients in the immediate docetaxel arm trended toward improved overall survival because more patients were able to receive an active drug. A 2012 phase III RCT by Perol et al compared gemcitabine or erlotinib maintenance versus observation in 464 patients. All patients had previously received first-line cisplatin and gemcitabine. Upon completion of first-line treatment patients were randomly assigned to observation, gemcitabine on days 1 and 8 of a 3 week cycle at a dosage of 1250mg/m² or daily erlotinib at a dosage of 150mg/day. The authors found that although there were no differences in OS between the three groups the PFS rates were significantly greater for gemcitabine versus observation (3.8 months vs 1.9 months) and erlotinib versus observation (2.9 months vs 1.9 months). They concluded that gemcitabine continuation maintenance or erlotinib switch maintenance significantly reduced disease progression and were well tolerated.

Wauters et al., 2013 [52].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence (further details: <https://kce.fgov.be/content/kce-processes>)
- developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context (formal methodology of the ADAPTE group: www.adapte.org)
- in general, and whenever necessary, included guidelines updated with more recent evidence
- AGREE II instrument used to evaluate the methodological quality of the identified CPGs (www.agreetrust.org)
- quality of systematic reviews assessed by using the Dutch Cochrane checklist (www.cochrane.nl)
- critical appraisal of randomized controlled trials: Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool used
- When new RCTs were found in addition to an existing meta-analysis, or in case subgroup analysis was needed for certain topics, meta-analysis was performed using Review Manager Version 5

Recherche/Suchzeitraum:

- searches for guidelines: 20 February 2012 (23 guidelines retained for full-text evaluation),
- update searches: between April, 2012 and January, 2013

LoE/GoR

- GRADE

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

| Quality level | Definition | Methodological Quality of Supporting Evidence |
|-----------------|--|--|
| High | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect | RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies |
| Moderate | We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different | RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies |
| Low | Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect | RCTs with very important limitations or observational studies or case series |
| Very low | We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect | |

| Source of body of evidence | Initial rating of quality of a body of evidence | Factors that may decrease the quality | Factors that may increase the quality | Final quality of a body of evidence |
|------------------------------|---|---|--|---|
| Randomized trials | High | 1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias | 1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed | High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊕⊖) Very low (⊕⊕⊕⊖) |
| Observational studies | Low | | | |



Recommendations

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

| Recommendation | Strength of recommendation | Level of evidence |
|--|----------------------------|-------------------|
| The use of chemotherapy in patients with stage IV NSCLC with WHO/ECOG/Zubrod performance status (PS) of 0 or 1 and (based on clinical judgement) in some cases PS 2 is recommended. | strong | high |
| Maximal efforts should be made to determine the epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, using a sensitive and validated method, in all non-squamous NSCLC or in never/very light smokers with mixed squamous/non-squamous NSCLC. It is recommended to use EGFR - tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) as first-line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive non-squamous NSCLC because of the better tolerance. | strong | moderate |
| If no EGFR TKI is given as first-line treatment in EGFR mutation positive NSCLC, a EGFR TKI should be offered thereafter, either as switch maintenance or at progression as second-line treatment. | strong | moderate |
| In the presence of the equipoise in efficacy for proven wild-type EGFR carriers, issues as residual and expected toxicity, patient preference and societal drug cost are of importance in the decision to administer second line treatment. Pending the publication of further data, the use of TKI's in second or third line should be restricted to either those patients in whom an activating EGFR mutation is present but was not yet treated with a TKI, or those patients who are not considered for further chemotherapy and whose EGFR mutational status could not be determined despite maximal efforts. | strong | very low |
| In patients with a WHO performance status of 0 or 1, evidence supports the use of a combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy. Platinum combinations are preferred over non-platinum combinations | strong | high |
| because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Non-platinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy. | | |
| In these patients, the choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that can be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. | weak | low |
| Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment. | strong | low |
| It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy. | strong | moderate |
| Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients. | strong | low |
| The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. | weak | very low |
| Maintenance therapy with pemetrexed can be considered after 4 cycles of chemotherapy in patients without disease progression. | weak | very low |

Good clinical practice

It is recommended to offer radiotherapy for palliation of local symptoms to patients with NSCLC.

Socinski et al., 2013 [47] & Lewis SZ et al., 2013 [36].

American College of Chest Physicians

Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Therapie des NSCLC Stage IV

Methodik

Grundlage der Leitlinie

A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines – systematische Suche und Bewertung der Literatur – Formulierung und Konsentierung der Empfehlung nach standardisierten Verfahren - Update der Versionen aus 2003 und 2007.

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 12/2011
- focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included.

LoE/GoR

| Grade of Recommendation | Benefit vs Risk and Burdens | Methodologic Strength of Supporting Evidence | Implications |
|---|--|---|---|
| Strong recommendation, high-quality evidence (1A) | Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa | Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies | Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. |
| Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B) | Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa | Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies | Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. |
| Strong recommendation, low-quality evidence (1C) | Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa | Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence | Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate. |
| Weak recommendation, high-quality evidence (2A) | Benefits closely balanced with risks and burden | Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies | The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. |
| Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B) | Benefits closely balanced with risks and burden | Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies | Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. |
| Weak recommendation, low-quality evidence (2C) | Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced | Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence | Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate. |

Sonstige methodische Hinweise

- direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben.

Recommendations

- In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC). (Grade 1A)
 - Remark: Patients may be treated with several chemotherapy regimens (carboplatin and cisplatin are acceptable, and can be combined with paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed or vinorelbine)
- In patients with stage IV NSCLC and a good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. (Grade 1A)

First Line Treatment

- In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by the histologic type of NSCLC (Grade 1B)
 - Remark: The use of pemetrexed (either alone or in combination) should be limited to patients with nonsquamous NSCLC.
 - Remark: Squamous histology has not been identified as predictive of better response to any particular chemotherapy agent.
- Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended (Grade 1A)
- In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option (Grade 2B)
 - Remark: No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.

Maintenance Therapy

- NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based therapy (which does not include pemetrexed), treatment with switch maintenance pemetrexed is suggested (Grade 2B).
- In patients with stage IV NSCLC, switch maintenance therapy with chemotherapy agents other than pemetrexed has not demonstrated an improvement in overall survival and is not recommended (Grade 1B).
- In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-pemetrexed therapy, continuation pemetrexed maintenance therapy is suggested (Grade 2B).
- In patients with stage IV NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based double agent chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib is suggested (Grade 2B).
- In patients with stage IV NSCLC the addition of cetuximab in combination with chemotherapy is suggested not to be used outside of a clinical trial (Grade 2B).

Second and Third Line Treatment

- In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), second-line treatment with erlotinib or docetaxel (or equivalent single-agent such as pemetrexed) is recommended (Grade 1A)
- In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), third-line treatment with erlotinib improves survival compared with BSC and is recommended (Grade 1B)
 - Remark: No recommendation can be given about the optimal chemotherapeutic strategy in patients with stage IV NSCLC who have received three prior regimens for advanced disease.

CCO, 2015 [3].

Cancer Care Ontario (CCO)

The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-small Cell Lung Cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To make recommendations in the maintenance setting regarding the use of systemic treatment in the care of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The Program in Evidence-Based Care (PEBC) is an initiative of the Ontario provincial cancer system, Cancer Care Ontario (CCO) [18]. The PEBC mandate is to improve the lives of Ontarians affected by cancer through the development, dissemination, and evaluation of evidence-based products designed to facilitate clinical, planning, and policy decisions about cancer control.

The PEBC supports the work of Guideline Development Groups (GDGs) in the development of various PEBC products. The GDGs are comprised of clinicians, other health care providers and decision makers, methodologists, and community representatives from across the province.

The PEBC produces evidence-based and evidence-informed guidance documents using the methods of the Practice Guidelines Development Cycle [18]. PEBC guidelines include an evidence review (typically a systematic review), an interpretation of and consensus agreement on that evidence by our Groups or Panels, the resulting recommendations, and an external review by Ontario clinicians and other stakeholders in the province for whom the topic is relevant. The PEBC has a formal standardized process to ensure the currency of each document, through the periodic review and evaluation of the scientific literature and, where appropriate, the integration of that literature with the original guideline information.

The PEBC uses the AGREE II as its organizational methodological framework. Beginning with a project plan, systematic methods of evidence synthesis (see section 4) and/or adaptation, consensus of interpretation of evidence, drafting and contextualization of recommendations, and internal and external review (see section 5) of the draft guideline define key steps in the process. The PEBC's processes and methods are described in more detail in the PEBC Handbook.

A search for existing guidelines for adaptation or endorsement was conducted and no comprehensive guidelines that covered all types of systemic treatments for maintenance were found.

Recherche/Suchzeitraum:

- To 2014

LoE/GoR

- GRADE method

Recommendations

- Maintenance therapy is recommended as an option for therapy as described below:

- Maintenance therapy with pemetrexed should be considered an option for patients with non-squamous NSCLC. Maintenance therapy with pemetrexed is not recommended for patients with squamous NSCLC.
- Maintenance therapy with epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) may be considered an option. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib. Any decision should be made in conjunction with discussion with the patient.
- There is insufficient evidence to recommend docetaxel or gemcitabine as maintenance chemotherapies.
- In patients who elect to have a break following first-line therapy, second-line therapy should be considered at the time of progression. Please refer to the Program in Evidence-Based Care guidelines on the use of second-line therapies in NSCLC [1,2].

Qualifying statements

- These recommendations apply both to patients who previously received pemetrexed or non-pemetrexed-containing platinum-doublet chemotherapy.
- Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compared these two agents as maintenance therapy. However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the overall survival advantage was modest for both agents.
- The recommendation for EGFR TKIs applies to both EGFR mutation-positive and wild-type patients.
- In patients receiving maintenance bevacizumab, it is unclear whether the addition of maintenance pemetrexed improves overall survival (OS).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2018) am 15.10.2018

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | [mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] |
| 2 | (((non next small) or nonsmall) next cell next lung):ti,ab,kw |
| 3 | (cancer* or tum*r* or carcinoma* or neoplas* or adenocarcinoma* or sarcoma* or lesions*):ti,ab,kw |
| 4 | advanced:ti,ab,kw or metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw |
| 5 | #2 and #3 and #4 |
| 6 | nsclc*:ti,ab,kw |
| 7 | #1 or #5 or #6 |
| 8 | #7 with Cochrane Library publication date from Oct 2013 to Oct 2018, in Cochrane Reviews and Cochrane Protocols |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.10.2018

| # | 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 neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab] |
| 4 | (#2 AND #3) OR #1 |
| 5 | (#4) AND (((advanced[Tiab]) OR metastat*[Tiab]) OR metastas*[Tiab]) OR recurren*[Tiab] or relaps*[tiab]) |
| 6 | (#5) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR 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]))) |

| | |
|---|--|
| 7 | ((#6) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |
|---|--|

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.10.2018

| # | Suchfrage |
|----|--|
| 1 | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh] |
| 2 | Lung Neoplasms/*therapy/drug therapy |
| 3 | Medical Oncology/methods/*standards |
| 4 | (((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab] |
| 5 | (((((((tumor[Tiab]) OR tumors[Tiab]) OR tumour*[Tiab]) OR carcinoma*[Tiab]) OR adenocarcinoma*[Tiab]) OR neoplasm*[Tiab]) OR sarcoma*[Tiab]) OR cancer*[Tiab]) |
| 6 | lung[ti] AND #5 |
| 7 | (#4 AND #5) OR #6 |
| 8 | #1 OR #2 OR #3 OR #7 |
| 9 | (#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title]) |
| 10 | ((#9) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT ((Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))) |

Referenzen

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 16.10.2018]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>.
2. **Armoiry X, Tsertsvadze A, Connock M, Royle P, Melendez-Torres GJ, Souquet PJ, et al.** Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2018;13(7):e0199575.
3. **Cancer Care Ontario (CCO).** The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-small Cell Lung Cancer [online]. 01.2016. Toronto (CAN): CCO: 2015. [Zugriff: 16.10.2018]. (Evidence-Based Series; Band 7-22). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=345527>.
4. **Chen JH, Yang JL, Chou CY, Wang JY, Hung CC.** Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. Sci Rep 2018;8(1):9686.
5. **Crequit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, et al.** Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med 2017;15(1):193.
6. **Ellis PM, Vella ET, Ung YC.** Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. Clin Lung Cancer 2017;18(5):444-459.
7. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
8. **Fan J, Xia Z, Zhang X, Chen Y, Qian R, Liu S, et al.** The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther 2018;11:1105-1115.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers vom 17. Juli 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2035/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_BAnz.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Ceritinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-304/2018-02-01_Geltende-Fassung_Ceritinib_nAWG_D-296.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach §

- 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-222/2016-09-01_Geltende-Fassung_Ramucirumab_nAWG_D-217.pdf
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Februar 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-259/2017-02-02_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-251.pdf
 13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-274.pdf.
 14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Crizotinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-248/2016-12-15_Geltende-Fassung_Crizotinib_A-Bfr_D-240.pdf
 15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht -kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1 -positiv, Erstlinie) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-209/2016-06-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf
 16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-261.pdf
 17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 / 19. Oktober 2017 - Ceritinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-264/2017-03-16_Geltende-Fassung_Ceritinib_D-259.pdf
 18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Atezolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-314/2018-03-16_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-313.pdf.
 19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Nintedanib [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-155/2015-06-18_Geltende-Fassung_Nintedanib_D-147.pdf

20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Dabrafenib (BRAF-V600 Mutation) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-289/2017-10-19_Geltende-Fassung_Dabrafenib_nAWG_D-285.pdf
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Trametinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-288/2017-10-19_Geltende-Fassung_Trametinib_nAWG_D-284.pdf
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2018 - Alectinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-285/2017-10-19_Geltende-Fassung_Alectinib_D-281.pdf.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Nivolumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-232/2016-10-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-231.pdf.
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juni 2018 - Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-339/2018-06-21_Geltende-Fassung_Alectinib-nAWG_D-326.pdf.
25. **Han S, Hong Y, Liu T, Wu N, Ye Z.** The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(18):14619-14629.
26. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al.** Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3484-3515.
27. **He X, Wang J, Li Y.** Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015;8:2023-2031.
28. **Hong S, Tan M, Wang S, Luo S, Chen Y, Zhang L.** Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(5):909-921.
29. **Hu X, Pu K, Feng X, Wen S, Fu X, Guo C, et al.** Role of Gemcitabine and Pemetrexed as Maintenance Therapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016;11(3):e0149247.
30. **Huang G, Sun X, Liu D, Zhang Y, Zhang B, Xiao G, et al.** The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(3):4239-4248.

31. **Jiang Q, Xie M, He M, Yan F, Zhang X, Yu S.** Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2018;9(7):7672-7683.
32. **Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al.** Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(33):e11936.
33. **Kulkarni S, Vella ET, Coakley N, Cheng S, Gregg R, Ung YC, et al.** The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *J Thorac Oncol* 2016;11(7):989-1002.
34. **Lai XX, Xu RA, Yu-Ping L, Yang H.** Risk of adverse events with bevacizumab addition to therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2016;9:2421-2428.
35. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernr. 020-007. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
36. **Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ.** Methodology for development of guidelines for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):41S-50S.
37. **Ma H, Tian X, Zeng XT, Zhang Y, Wang Y, Wang F, et al.** The efficacy of erlotinib versus conventional chemotherapy for advanced nonsmall-cell lung cancer: A PRISMA-compliant systematic review with meta-regression and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(2):e2495.
38. **Masters GA, Johnson DH, Temin S.** Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2016;12(1):90-93.
39. **Peng TR, Tsai FP, Wu TW.** Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol* 2017;49:85-94.
40. **Ramos-Esquivel A, van der Laet A, Rojas-Vigott R, Juarez M, Corrales-Rodriguez L.** Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open* 2017;2(3):e000236.
41. **Santos FN, de Castria Tiago B, Cruz MR, Riera R.** Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(10):Cd010463. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010463.pub2/abstract>.
42. **Shan F, Zhang B, Sun L, Xie L, Shen M, Ruan S.** The Role of Combination Maintenance with Pemetrexed and Bevacizumab for Advanced Stage Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:5839081.
43. **Sheng J, Yang Y, Ma Y, Yang B, Zhang Y, Kang S, et al.** The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung

- cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10(6):e0127306.
44. **Sheng J, Yang YP, Yang BJ, Zhao YY, Ma YX, Hong SD, et al.** Efficacy of addition of antiangiogenic agents to taxanes-containing chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis and systemic review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(31):e1282.
 45. **Sheng M, Zhao Y, Wang F, Li S, Wang X, Shou T, et al.** Targeted drugs for unselected patients with advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2016;8(1):98-115.
 46. **Sheng Z, Zhang Y.** The Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis of 25 RCTs. *Am J Clin Oncol* 2017;40(4):362-369.
 47. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B, et al.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
 48. **Su Q, Sun Z, Zhang C, Hou Y, Cao B.** PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option: systems assessment. *Oncotarget* 2017;8(35):59677-59689.
 49. **Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB.** Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2015;32(2):473.
 50. **Tan PS, Lopes G, Acharyya S, Bilger M, Haaland B.** Bayesian network meta-comparison of maintenance treatments for stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with good performance status not progressing after first-line induction chemotherapy: results by performance status, EGFR mutation, histology and response to previous induction. *Eur J Cancer* 2015;51(16):2330-2344.
 51. **Wang Q, Huang H, Zeng X, Ma Y, Zhao X, Huang M.** Single-agent maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and Bayesian network meta-analysis of 26 randomized controlled trials. *PeerJ* 2016;4:e2550.
 52. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, et al.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. [Zugriff: 16.10.2018]. (KCE Report; Band 206). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf.
 53. **Wu D, Duan C, Wu F, Chen L, Chen S.** Which treatment is preferred for advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor in second-line therapy? A meta-analysis comparing immune checkpoint inhibitor, tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy. *Oncotarget* 2017;8(39):66491-66503.
 54. **Xiao BK, Yang JY, Dong JX, Ji ZS, Si HY, Wang WL, et al.** Meta-analysis of seven randomized control trials to assess the efficacy and toxicity of combining EGFR-TKI with chemotherapy for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(7):2915-2921.

55. **Xiao HQ, Tian RH, Zhang ZH, Du KQ, Ni YM.** Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:1471-1476.
56. **Xu JL, Jin B, Ren ZH, Lou YQ, Zhou ZR, Yang QZ, et al.** Chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0131278.
57. **Yu S, Xu Q, Yuan Y, Li X, Cai H.** Erlotinib-based targeted dual agent versus erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2016;32(12):1927-1934.
58. **Zhang TT, Wang RM, Yang Z, Chen GB.** Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Transl Oncol* 2016;18(6):576-581.
59. **Zhao S, Gao F, Zhang Y, Zhang Z, Zhang L.** Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018;142(8):1676-1688.
60. **Zhao X, Feng Z, Wang G, Pang H, Wang M.** Ceritinib Alone for Crizotinib-naive Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement Non-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer* 2018;19(6):e945-e956.
61. **Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H.** The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3685-3693.
62. **Zhou GW, Xiong Y, Chen S, Xia F, Li Q, Hu J.** Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(35):e4611.
63. **Zhuansun Y, Huang F, Du Y, Lin L, Chen R, Li J.** Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2017;9(3):655-665.