

Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 20. Januar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	38
5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	38

5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	74
5.3	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	79
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	90
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	96
5.6	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	105
5.7	Stellungnahme der DGHO/ AIO.....	111
D.	Anlagen.....	134
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	134
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	147

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 Cemiplimab (Libtayo) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Juni 2021 hat Cemiplimab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Juli 2021, 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 Cemiplimab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Monotherapie für die Erstlinienbehandlung Erwachsener mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

(NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder Patienten mit metastasiertem NSCLC) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2021 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 Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cemiplimab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo) gemäß Fachinformation

Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Pembrolizumab

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Cemiplimab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Dabrafenib, Trametinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Ipilimumab, Nivolumab, und Pembrolizumab zugelassen.
- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-, ALK- oder ROS1-Mutationen wurden hierbei entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen sind nicht angezeigt. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- | | |
|------------------|--|
| – Atezolizumab: | Beschlüsse vom 19.11.2021 und 02.04.2020 |
| – Pembrolizumab: | Beschlüsse vom 19.09.2019 und 03.08.2017 |
| – Dabrafenib: | Beschluss vom 19.10.2017 |
| – Trametinib: | Beschluss vom 19.10.2017 |
| – Ipilimumab | Beschluss vom 03.06.2021 |
| – Nivolumab: | Beschlüsse vom 03.06.2021 |

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

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegende Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC als auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, zur Erstlinientherapie. Diesbezüglich wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen nicht in Frage kommen.

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. Die entsprechende Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Hierbei führte Pembrolizumab zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Pembrolizumab Monotherapie empfohlen, wobei zugleich auf die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie als mögliche Alternative hingewiesen wird.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit nicht-plattenepitheliales NSCLC mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ 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 ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund dieser Datenbasis wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und platinhaltiger Chemotherapie derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation erachtet.

Für das plattenepitheliales NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Daher werden diese beiden Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Als weitere Kombinationstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zugelassen. Auch für diese Kombinationstherapie lagen für die vorliegende Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Mit G-BA Beschluss vom 3. Juni 2021 konnte daher kein Zusatznutzen festgestellt werden. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.

Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung auch die Monotherapie mit Atezolizumab zur Verfügung. Mit dem Beschluss vom 19. November 2021 wurde durch den G-BA für die Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen auf Basis eines indirekten Vergleichs gegenüber Pembrolizumab ein Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt. Atezolizumab als Monotherapie wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.

In der Gesamtschau wird eine Monotherapie mit Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cemiplimab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier drei unabhängig voneinander berechnete, adjustierte indirekte Vergleiche vor: auf der Seite von Cemiplimab die randomisiert kontrollierte Studie R2810-ONC-1624 und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie die Studien KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie). Der Brückenkomparator für die vorgelegten indirekten Vergleiche war eine „platinbasierte Kombinationschemotherapie“.

Studie R2810-ONC-1624

Die Studie R2810-ONC-1624 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Cemiplimab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie.

In die Studie wurden insgesamt 710 erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation und ohne ROS1-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorausgegangene systemische Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Zudem durfte eine definitive Radiochemotherapie für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Cemiplimab (N = 356) oder einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (N = 354) zugeteilt. Als platinbasierte Kombinationstherapie wurden folgende Optionen eingesetzt: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin, Paclitaxel + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin. Die Kombination mit Pemetrexed kam nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage. Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie R2810-ONC-1624 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.

Vor August 2018 wurde die Testung der PD-L1-Expression nicht gemäß der Anleitung des 22C3-Assays durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse einer Teilpopulation vor, welche die vor August 2018 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, bei denen die PD-L1-Expression der Tumoren von $\geq 50\%$ in einer Nachtestung verifiziert wurde, sowie die ab August 2018 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfasst. Diese Teilpopulation umfasst 283 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 280 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und ist für die Nutzenbewertung relevant.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Tod oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung.

Nach Krankheitsprogression und bestätigter Eignung konnten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm weitere 108 Wochen mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Kombinationschemotherapie (4 Zyklen) behandelt werden. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm konnten zur Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie (bis zu 108 Wochen) wechseln. Dabei ist zu beachten, dass Cemiplimab für eine Behandlung nach vorheriger Chemotherapie nicht zugelassen ist.

Die Studie wurde in 138 Zentren in Australien, Asien, Europa, Mittel- und Südamerika durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren

Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs). Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Teilpopulation nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für die Nebenwirkungen zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der gesamten Safety-Population (697 Patientinnen und Patienten) heran.

Es liegen Datenschnitte vom 27.09.2019 (1. Interimsanalyse) sowie vom 01.03.2020 (2. Interimsanalyse) vor. Aufgrund der Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie im Gesamtüberleben erfolgte zum Zeitpunkt des Datenschnitts der 2. Interimsanalyse (01.03.2020) die finale Analyse. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 01.03.2020 herangezogen. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 238 Ereignissen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Studie KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich um eine offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 50 % aufwiesen. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 024 wurden insgesamt 305 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder einer platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) zugeteilt. Als platinbasierte Kombinationstherapie lagen folgende Behandlungsoptionen vor: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt.

Die in 142 Zentren in Ozeanien, Europa, Asien und Nord-Amerika durchgeführte Studie wurde 2016 abgeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Studie KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine noch laufende, offene RCT. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. In die Studie wurden Erwachsene mit bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 ≥ 1 % exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (637 Patientinnen und Patienten) oder den Vergleichsarm (637 Patientinnen und Patienten) randomisiert. Die Behandlungsoptionen im Vergleichsarm der Studie waren folgende: Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Carboplatin wurde in der Studie KEYNOTE 042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4

Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

Für die Nutzenbewertung relevant sind die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (599 Patientinnen und Patienten). Es liegen publizierte Daten² für die gesamte relevante Teilpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Aus den vergangenen Nutzenbewertungsverfahren sind weitere Analysen verfügbar, allerdings eingeschränkt auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß den Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Diese Analysen liegen nur getrennt für 176 Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer und 120 Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie vor und umfassen knapp 50 % der relevanten Teilpopulation.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin oder des Prüfers oder der Patientinnen und Patienten behandelt.

Die noch laufende Studie wird in 196 Zentren in Südamerika, Europa, Asien, Südafrika und Kanada durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.

Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten aus unabhängig voneinander berechneten, adjustierte indirekte Vergleichen mit den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 bzw. R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie) vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse auf der Pembrolizumab-Seite und ein anschließender indirekter Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung kritisiert und eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 als erforderlich beschrieben. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch weder entsprechende Auswertungen vorgelegt noch, aus Sicht des G-BA, nachvollziehbare Gründe für den Verzicht hierauf dargelegt.

Das somit dieser Bewertung zugrunde liegende methodische Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 hätte aus Sicht des G-BA die statistische Power erhöht und zudem weitere Aussagen zur Heterogenität zwischen den Studien erlaubt.

Des Weiteren kann die Ähnlichkeit der Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden:

Hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierte Kombinationschemotherapie“ bestehen zwischen den Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners.

Basierend auf der post hoc eingeschränkten Analyse der Studie KEYNOTE 042 erhielten die Patientinnen und Patienten für die, gemäß einer retrospektiven Umfrage, Carboplatin entsprechend den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) eine geeignete Therapieoption darstellte, ausschließlich Carboplatin im Vergleichsarm. Diese

² Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial; Mok et al.; Lancet 2019 May 4;393(10183):1819-1830.

Einschränkungen wurden in den Studien KEYNOTE 024 und R2810-ONC-1624 jedoch nicht vorgenommen und es standen sowohl Cisplatin als auch Carboplatin im Vergleichsarm zur Verfügung.

Die drei vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich der eingesetzten Chemotherapiekomponente als Kombinationspartner zur Platinkomponente. So war Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin nur in der Studie R2810-ONC-1624 eine Therapieoption. In den Studien KEYNOTE 024 und 042 erhielten die Patientinnen und Patienten Paclitaxel ausschließlich in Kombination mit Carboplatin. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 aber nicht in der Studie KEYNOTE 042 mit Gemcitabin behandelt werden. Auch für die Anteile der Patientinnen und Patienten in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien, die mit den jeweiligen Chemotherapeutika behandelt wurden, liegen Unterschiede bzw. keine konkreten Angaben vor. Diese betrifft auch die Anteile der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studien, die eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten haben.

Insgesamt wird daher die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren zwischen den Studien als nicht sicher beurteilbar eingeschätzt.

Auch bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie der Folgetherapien kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht abschließend beurteilt werden, da abweichend von den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 für die Studie KEYNOTE 042 die Angaben weder zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer noch zu konkreten Folgetherapien vorliegen.

Im Ergebnis werden die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche, insbesondere aufgrund der oben dargelegten Kritik am methodischen Vorgehen, für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet bewertet.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder metastasiertem (NSCLC), deren Tumore PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen, liegen Daten aus drei unabhängig voneinander berechneten, adjustierten indirekten Vergleichen vor: auf der Seite von Cemiplimab die randomisiert kontrollierte Studie R2810-ONC-1624 und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie die Studien KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie). Der Brückenkomparator für die vorgelegten indirekten Vergleiche war eine „platinbasierte Kombinationschemotherapie“.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche werden für die vorliegende Bewertung insgesamt als nicht geeignet angesehen. Diesbezüglich besteht der Hauptkritikpunkt im methodischen Vorgehen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und 042 mit einem anschließenden indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 vorgenommen wurde. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet.

Des Weiteren kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden. So bestehen hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierten Chemotherapie“ Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners. Zudem fehlen Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Folgetherapien.

In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab bestimmt.

Es liegen Daten aus drei unabhängig voneinander berechneten, adjustierten indirekten Vergleichen vor: auf der Seite von Cemiplimab die randomisiert kontrollierte Studie R2810-ONC-1624 und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie die Studien KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie). Der Brückenkomparator für die vorgelegten indirekten Vergleiche war eine „platinbasierte Kombinationschemotherapie“.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche werden für die vorliegende Bewertung insgesamt als nicht geeignet angesehen. Diesbezüglich besteht der Hauptkritikpunkt im methodischen Vorgehen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und 042 mit einem anschließenden indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 vorgenommen wurde. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet.

Des Weiteren kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden. So bestehen hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierten Chemotherapie“ Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners. Zudem fehlen Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Folgetherapien.

In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert-Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 von 62 380 Patientinnen und Patienten herangezogen. Diese unterscheidet sich von der vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierten Inzidenz für 2021 von 63 746 Patientinnen und Patienten.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 80,3 – 82 % (50 091 – 51 152 Patientinnen und Patienten)
2. Davon befinden sich 53,6 % - 57,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IV (26 849 – 29 463 Patientinnen und Patienten)
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % - 78,5 % der Fälle durchgeführt (20 647 – 23 129 Patientinnen und Patienten)
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8% - 89,7%^{3,4}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % – 98,0 %⁴. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ROS-Translokation liegt bei 96,3 % - 98,5 %. In der Summe beträgt die Anzahl 16 189 – 20 027 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation und ohne ROS-Translokation.
5. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit PD-L1 hochexprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen) beträgt 28,9 % (4679 - 5788 Patientinnen und Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich 4131 - 5111 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 %

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

³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib (NSCLC, adjuvant), 29.09.2021

⁴ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), 28.10.2021

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. November 2021):

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

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

Für die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie sind die Patientinnen und Patienten basierend anhand der PD-L1-Tumorexpression auszuwählen, die mittels eines validierten Test bestätigt wurden.

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

- Informationsbroschüre für Patientinnen und Patienten
- Patientenpass

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2022).

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

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung werden beide Therapieschemata herangezogen.

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/ Patientin bzw. Patient /Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,1

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	1 IFK	4 549,10 €	1,77 €	256,51 €	4 290,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cemiplimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Juli 2021 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 Cemiplimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 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 11. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2021 5. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie)

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2021 (BAnz AT 04.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cemiplimab gemäß dem Beschluss vom 6. Februar 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Cemiplimab

Beschluss vom: 20. Januar 2022

In Kraft getreten am: 20. Januar 2022

BAnz AT 22.02.2022 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):

Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber Pembrolizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

ca. 4 130 – 5 110 Patientinnen und Patienten

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-98), sofern nicht anders indiziert.

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 Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. November 2021):

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

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

Für die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie sind die Patientinnen und Patienten anhand der PD-L1-Tumorexpression auszuwählen, die mittels eines validierten Test bestätigt wurden.

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

- Informationsbroschüre für Patientinnen und Patienten
- Patientenpass

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	74 660,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	99 714,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1 235,40 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2021 (BAnz AT 04.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cemiplimab gemäß dem Beschluss vom 6. Februar 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Cemiplimab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):

Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber Pembrolizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-98), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

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

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

ca. 4 130 bis 5 110 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. November 2021):

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

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

Für die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie sind die Patientinnen und Patienten anhand der PD-L1-Tumorexpression auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurden.

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

- Informationsbroschüre für Patientinnen und Patienten
- Patientenpass

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	74 660,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	99 714,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € – 1 235,40 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Juli 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Cemiplimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cemiplimab
- **Handelsname:** Libtayo
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)

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

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-705)

Modul 1

(pdf 590,15 kB)

Modul 2

(pdf 644,27 kB)

Modul 3

(pdf 945,81 kB)

Modul 4

(pdf 17,13 MB)

Modul 4 Anhang

(pdf 157,03 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 5,70 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cemiplimab (LIBTAYO®)

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab als Monotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Stand der Information: Oktober 2020

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 853,02 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.12.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

Word

(doc 57,50 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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.11.2021 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cemiplimab - 2021-08-01-D-705*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 06.12.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab \(neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom\)](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Dezember 2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	18.11.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.11.2021
Eisai GmbH	22.11.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.11.2021
Novartis Pharma GmbH	22.11.2021
DGHO/ AIO	22.11.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Herr Hahn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kienitz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Rikeit	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Zietze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Dr. Vetter	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Tränkl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Eisai GmbH						
Frau Dr. Schneider	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Peters	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Dr. Abel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Bluhmki	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Frau Vogel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Jakovac	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO/ AIO						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)						
Herr Prof. Dr. Huber	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	18. November 2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo®)
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>Sanofi nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 1229) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Libtayo® (Cemiplimab) für das folgende Anwendungsgebiet: „LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder• Patienten mit metastasiertem NSCLC.“ (Sanofi 2021) <p>Inhalt der Stellungnahme:</p> <p>Teil 1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vorangestellte Zusammenfassung• Einleitung zur Stellungnahme• Die indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind adäquat und sollten bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden• Fazit <p>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten aus unabhängig voneinander berechneten, adjustierte indirekte Vergleichen mit den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 bzw. R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie) vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse auf der Pembrolizumab-Seite und ein anschließender indirekter Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung kritisiert und eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 als erforderlich beschrieben. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch weder entsprechende Auswertungen vorgelegt noch, aus Sicht des G-BA, nachvollziehbare Gründe für den Verzicht hierauf dargelegt.</p> <p>Das somit dieser Bewertung zugrunde liegende methodische Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 hätte aus Sicht des G-BA die statistische</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Vorangestellte Zusammenfassung:</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine epidermale Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-, Anaplastische Lymphomkinase(ALK)- oder C-ros Oncogene 1(ROS1)-Aberrationen aufweist und für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder für Patienten mit metastasiertem NSCLC bestimmt ist, zeigt Cemiplimab durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die in dieser Stellungnahme dargestellten ergänzenden Auswertungen aus Sicht von Sanofi und entgegen der Einschätzung des IQWiG in seinem Bericht Nr.1229 einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Pembrolizumab als Monotherapie.</p> <p>Diese Einstufung fußt auf den folgenden Argumenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt weist Cemiplimab im Vergleich zu CTx eine sehr hohe Wirksamkeit und ein für PD-L1-Inhibitoren übliches Verträglichkeitsprofil auf, was zu einer Überlegenheit von Cemiplimab in allen patientenrelevanten Endpunktkategorien gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie der dritten Generation führt. Ergebnisse, wie sie für Cemiplimab aus der R2810-ONC-1624 Studie gegenüber CTx vorliegen, haben bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens im AWG geführt. 	<p>Power erhöht und zudem weitere Aussagen zur Heterogenität zwischen den Studien erlaubt.</p> <p>Des Weiteren kann die Ähnlichkeit der Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden:</p> <p>Hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierte Kombinationschemotherapie“ bestehen zwischen den Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners.</p> <p>Basierend auf der post hoc eingeschränkten Analyse der Studie KEYNOTE 042 erhielten die Patientinnen und Patienten für die, gemäß einer retrospektiven Umfrage, Carboplatin entsprechend den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) eine geeignete Therapieoption darstellte, ausschließlich Carboplatin im Vergleichsarm. Diese Einschränkungen wurden in den Studien KEYNOTE 024 und R2810-ONC-1624 jedoch nicht vorgenommen und es standen sowohl Cisplatin als auch Carboplatin im Vergleichsarm zur Verfügung.</p> <p>Die drei vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich der eingesetzten Chemotherapiekomponente als Kombinationspartner zur Platinkomponente. So war Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin nur in der Studie R2810-ONC-1624 eine Therapieoption. In den Studien KEYNOTE 024 und 042 erhielten die Patientinnen und Patienten Paclitaxel ausschließlich in Kombination mit Carboplatin. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 aber nicht in der Studie KEYNOTE 042 mit Gemcitabin behandelt werden. Auch für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab, auf Basis der grundsätzlich vergleichbaren RCT R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab zeigen ein endpunktübergreifend sehr vergleichbares Bild. Hinsichtlich des OS und der über PRO Endpunkte erfassten Morbidität und Mortalität lassen sich keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Unterschiede zwischen den Studien feststellen. Für den patientenrelevanten Endpunkt PFS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einer HR von 0,61 [95 %-KI 0,39; 0,96] festgestellt werden. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem geringen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Morbidität vor. Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit zeigen die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in den meisten Kategorien keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Vorteile. Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einer HR 	<p>die Anteile der Patientinnen und Patienten in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien, die mit den jeweiligen Chemotherapeutika behandelt wurden, liegen Unterschiede bzw. keine konkreten Angaben vor. Diese betrifft auch die Anteile der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studien, die eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten haben.</p> <p>Insgesamt wird daher die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren zwischen den Studien als nicht sicher beurteilbar eingeschätzt.</p> <p>Auch bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie der Folgetherapien kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht abschließend beurteilt werden, da abweichend von den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 für die Studie KEYNOTE 042 die Angaben weder zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer noch zu konkreten Folgetherapien vorliegen.</p> <p>Im Ergebnis werden die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche, insbesondere aufgrund der oben dargelegten Kritik am methodischen Vorgehen, für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet bewertet.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder metastasiertem (NSCLC), deren Tumore PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen, liegen Daten aus</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von 0,34 [95 %-KI 0,18; 0,64] festgestellt werden. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem erheblichen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Verträglichkeit vor.</p> <p>2. Einleitung zur Stellungnahme:</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des Lungenkarzinoms haben sich durch die Einführung zielgerichteter und immunonkologischer Therapieansätze in den letzten Jahren verbessert. Dennoch handelt es sich weiterhin um die häufigste Krebstodesursache weltweit. Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom leiden unter einer hohen Symptomlast. Ihre häufig schlechte Lebensqualität wird durch den Schweregrad und die Anzahl der Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Atemnot, Husten, Blut im Auswurf und Schmerzen, die spezifisch für Lungentumoren sind, maßgeblich beeinflusst. Bei einer im Vergleich zu anderen Malignomen deutlich geringeren 5-/10-Jahres-Überlebensrate, besteht insbesondere für die systemische Erstlinienbehandlung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen.</p> <p>Bisher waren in Deutschland beim metastasierten NSCLC für die Erstlinie von Patienten mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren (TPS \geq 50 %) unabhängig von der dem Tumor zugrundeliegenden Histologie die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab und Ipilimumab zugelassen. Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab steht eine weitere immunonkologische Therapieoption zur systemischen</p>	<p>drei unabhängig voneinander berechneten, adjustierten indirekten Vergleichen vor: auf der Seite von Cemiplimab die randomisiert kontrollierte Studie R2810-ONC-1624 und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie die Studien KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie). Der Brückenkomparator für die vorgelegten indirekten Vergleiche war eine „platinbasierte Kombinationschemotherapie“.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche werden für die vorliegende Bewertung insgesamt als nicht geeignet angesehen. Diesbezüglich besteht der Hauptkritikpunkt im methodischen Vorgehen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und 042 mit einem anschließenden indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 vorgenommen wurde. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet.</p> <p>Des Weiteren kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden. So bestehen hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierten Chemotherapie“ Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners. Zudem fehlen Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Folgetherapien.</p> <p>In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erstlinienbehandlung zur Verfügung. Neben Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) umfasst das AWG von Cemiplimab auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB und IIIC), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, und ist damit gegenwärtig das einzige für diese Patienten in Erstlinientherapie zugelassene Immunonkologikum.</p> <p>Die erhebliche Relevanz von Cemiplimab für die betroffenen Patienten begründet sich im signifikanten klinischen Ansprechen und einem zudem günstigen Sicherheitsprofil. Basierend auf der Phase III-Studie R2810-ONC-1624 weist Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie (CTx) eine sehr hohe Wirksamkeit und ein für PD-L1-Inhibitoren übliches Verträglichkeitsprofil auf, was zu einer Überlegenheit von Cemiplimab in allen patientenrelevanten Endpunktkategorien gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie der dritten Generation führt. Neben der hohen Wirksamkeit zeigen die Daten der Studie R2810-ONC-1624 auch, dass die Therapie des NSCLC mit Cemiplimab sich vorteilhaft auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkt. Die umfangreichen Auswertungen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, die sowohl Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung, Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung und die Veränderung gegenüber Baseline umfassen, lassen sowohl hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verbesserung, der Zeit bis zur ersten Verschlechterung, der Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung jeweils um mindestens 10 Punkte, in mehreren Domänen signifikante Vorteile für Cemiplimab gegenüber CTx erkennen.</p> <p>Insgesamt vergleichbare aber hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weniger umfassende Studienergebnisse haben bei der</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens im AWG geführt.</p> <p>3. Die indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind adäquat und sollten bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden:</p> <p>In der Dossierbewertung stimmt das IQWiG der grundsätzlichen Vergleichbarkeit der Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zu, da die drei Studien ein ähnliches Studiendesign aufweisen, und auch die Patientenpopulationen hinreichend ähnlich sind. Letztendlich zieht das IQWiG jedoch die im Modul 4 dargestellten Ergebnisse nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, da bestimmte Aspekte aus Sicht des IQWiG nicht mit hinreichender Sicherheit eingeschätzt werden können.</p> <p>Zum einen erachtet das IQWiG Angaben zu den Vergleichstherapien, getrennt für Patienten mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie als notwendig, um eine Einschätzung der Vergleichbarkeit zwischen den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 vorzunehmen. Zum anderen beurteilt das IQWiG die Vergleichbarkeit zwischen den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 auf der einen Seite und KEYNOTE 042 auf der anderen Seite durch die post-hoc Einschränkung der Studie KEYNOTE 042 als nicht hinreichend belegt.</p> <p>Ungeachtet des letzten Aspekts befindet das IQWiG darüber hinaus, dass das Vorgehen des pU, drei unabhängig voneinander berechnete, adjustierte indirekte Vergleiche vorzulegen, nicht sachgerecht ist, da es zunächst erforderlich wäre, eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 durchzuführen und daran anschließend den indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 zu führen.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden wird darauf eingegangen, warum aus Sicht von Sanofi, die drei unabhängig durchgeführten indirekten Vergleiche adäquat und für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind.</p> <p><u>Vergleichstherapien, getrennt für Patienten mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie</u></p> <p>Ein zentraler Kritikpunkt des IQWiG ist der Umstand, dass für die Studie R2810-ONC-1624 keine Angaben zu den Vergleichstherapien getrennt für Patienten mit plattenepithelialer Histologie und nicht-plattenepithelialer Histologie gemacht wurden.</p> <p>Grundsätzlich erachtet Sanofi eine solche Aufteilung als nicht ausschlaggebend für die Bewertbarkeit der Ähnlichkeit der drei Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYONTE 042. Dies begründet sich darin, dass es keinen nachgewiesenen Unterschied in der Wirksamkeit der verschiedenen Optionen der Standard-Chemotherapie gibt, so dass es zu keiner Verzerrung der Ergebnisse führen kann, wenn die Verteilung der an sich vergleichbaren und adäquaten Therapieoptionen unterschiedlich ausfallen. Da die Histologie weder seitens des G-BA bei der Bestimmung der ZVT Berücksichtigung im Sinne einer Teilpopulationsbildung fand noch eine entsprechende Aufteilung in der Studie R2810-ONC-1624 vorgesehen war, hat Sanofi die Angaben zu den Vergleichstherapien für die Gesamtpopulation im Dossier dargestellt. Eine post-hoc durchgeführte Aufteilung der Vergleichstherapien gemäß den histologischen Teilpopulationen wird jedoch im Rahmen dieser Stellungnahme zur Verfügung gestellt, auch wenn, wie in den folgenden Abschnitten dargestellt, die genaue Aufteilung der Standard-Chemotherapien keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Studien hat.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundsätzlich waren in den drei Studien unterschiedliche platinhaltige Kombinationstherapien der dritten Generation in den Kontrollarmen der verschiedenen Studien erlaubt. Bei R2810-ONC-1624 waren im Kontrollarm Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Kombinationen mit Pemetrexed ausschließlich bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) möglich. In Studie KEYNOTE 024 waren im Kontrollarm Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Gemcitabin oder Paclitaxel (nur mit Carboplatin) erlaubt. In Studie KEYNOTE 042 waren für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im Kontrollarm Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed und für Patienten mit plattenepithelialer Histologie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel erlaubt. Damit liegt hinsichtlich der Zusammensetzung der Kontrollarme ein Unterschied zwischen den drei Studien vor. Mehrere publizierte Meta-Analysen haben die Wirksamkeit von platinhaltigen Kombinationen der dritten Generation untereinander und gegenüber Einzelwirkstoffen und Kombinationstherapien der zweiten Generation untersucht (Baggstrom 2007; Goffin 2010). Diese kommen zu dem Schluss, dass die platinhaltigen Kombinationstherapien der dritten Generation hinsichtlich der Wirksamkeit den Einzelwirkstoffen und Kombinationstherapien der zweiten Generation überlegen sind, es jedoch zwischen den einzelnen platinhaltigen Kombinationen der dritten Generation lediglich geringe Unterschiede gibt (Baggstrom 2007; Goffin 2010). Der Stellenwert der platinhaltigen Kombinationstherapien in der Erstlinienbehandlung des NSCLC wird durch die Tatsache unterstrichen, dass bis zur Zulassung von Pembrolizumab in Monotherapie, diese CTx-Kombinationen die ZVT im AWG waren. Erst der Vorteil, der für Pembrolizumab gegenüber den platinhaltigen Kombinationstherapien nachgewiesen werden konnte, und die entsprechende eindeutige Positionierung von Pembrolizumab in aktuellen Leitlinien, hat dazu geführt,</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>dass platinhaltige Kombinationstherapien der dritten Generation nicht länger in der ZVT aufgeführt werden.</p> <p>Zusammenfassend kann daher geschlussfolgert werden, dass Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Standard-Chemotherapien als Ursache für eine Verzerrung vernachlässigt werden können, da die einzelnen Standard-Chemotherapien, wie durch Meta-Analysen belegt, grundsätzlich eine sehr vergleichbare Wirksamkeit aufweisen.</p> <p>Ungeachtet dessen wird im Folgenden in Tabelle 1 für die Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 die Verteilung der einzelnen Standard-Chemotherapien für Patienten mit plattenepithelialer Histologie und nicht-plattenepithelialer Histologie getrennt dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Verteilung der Standard-Chemotherapien in den Vergleichsarmen der Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, aufgeteilt nach Histologie (mITT-1 Population)</p>			
	Studie mit Cemiplimab R2810-ONC-1624 (N=280)	Studien mit Pembrolizumab KEYNOTE 024 (N=151) KEYNOTE 042 (N=300)	
	Nicht plattenepitheliale Histologie (einzelne Kombinationen)		
	n = 159 (57 %)	n = 124 (82 %)	n = 186 (62 %)
Pemetrexed + Cisplatin	31 (19,5 %)	36 (29 %)	-
Pemetrexed + Carboplatin	82 (51,6 %)	66 (54 %)	k.A. für die relevante Teilpopulation
Gemcitabin + Cisplatin	4 (2,5 %)	4 (3 %)	-

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemcitabin + Carboplatin	2 (1,3 %)	5 (4 %)	-	
Paclitaxel + Cisplatin	1 (0,6 %)	-	-	
Paclitaxel + Carboplatin	39 (24,5 %)	12 (10 %)	k.A. für die relevante Teilpopulation	
Nicht plattenepitheliale Histologie (platinhaltige Komponente)				
Cisplatin	36 (22,6 %)	40 (32,3 %)	k.A. für die relevante Teilpopulation	
Carboplatin	123 (77,4 %)	83 (66,9 %)		
Plattenepitheliale Histologie (einzelne Kombinationen)				
	n = 121 (43 %)	n = 27 (18 %)	n = 114 (38 %)	
Gemcitabin + Cisplatin	19 (15,7 %)	7 (26 %)	-	
Gemcitabin + Carboplatin	25 (20,7 %)	15 (56 %)	-	
Paclitaxel + Cisplatin	10 (8,3 %)	-	-	
Paclitaxel + Carboplatin	61 (50,4 %)	5 (19 %)	114 (100 %)	
Pemetrexed + Cisplatin	-	-	-	
Pemetrexed + Carboplatin	6 (5,0 %)	-	-	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Plattenepitheliale Histologie (platinhaltige Komponente)							
Cisplatin	29 (24,0 %)	7 (25,9 %)	-				
Carboplatin	92 (76,0 %)	20 (74,1 %)	144 (100 %)				
Gesamt (platinhaltige Komponente)							
	n = 280	n = 150	n = 300				
Cisplatin	65 (23,2 %)	47 (31 %)	-				
Carboplatin	215 (76,8 %)	103 (68 %)	300 (100 %)				
<p>Die Auswertung demonstriert, dass es auch bei Betrachtung der Aufteilung der Standard-Chemotherapien im Vergleichsarm gemäß den histologischen Subtypen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 gibt. Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin, die einzige CTx-Kombination, die in der KEYNOTE 024 nicht zulässig und in der R2810-ONC-1624 zulässig war, wurde in der R2810-ONC-1624 lediglich bei 11 von 280 Patienten als Vergleichstherapie bestimmt. Auch bezüglich der einzelnen Kombinationen sind die Verteilungen zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 hinreichend ähnlich. In beiden Studien erhält der weitaus größte Teil der Patienten Kombinationstherapien, die Carboplatin enthalten. Bei KEYNOTE 024 sind es 68 %, bei R2810-ONC-1624 76 %. In der KEYNOTE 042 Studie war Carboplatin als einzige platinhaltige Komponente erlaubt. Die indirekten Vergleiche basieren somit nicht nur auf hinreichend ähnlichen Studiendesigns und Studienpopulationen, sondern auch auf hinreichend ähnlichen Vergleichstherapien und können bei der Ableitung eines Zusatznutzen entsprechend berücksichtigt werden.</p>							

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Fehlende Vergleichbarkeit von R2810-ONC-1624 mit KEYNOTE 042 aufgrund von post-hoc Einschränkungen</u></p> <p>Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab musste für den Vergleich der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1624 und der Studie KEYNOTE 042 auf Basis der histologischen Subpopulationen, plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale Histologie, durchgeführt werden, da keine verwendbaren, adäquaten Daten für die Gesamtpopulation der KEYNOTE 042 außerhalb der Nutzenbewertungen mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448 vorliegen, über die ein Vergleich der Verträglichkeit anhand von Time-to-Event-Analysen für die histologisch nicht-unterteilte Gesamtpopulation möglich gewesen wäre. Um den indirekten Vergleich mit KEYNOTE 042 anhand dieser bestverfügbaren Datenquellen durchzuführen, wird ein, durch die Unterteilung nach Histologie bedingter, geringer Powerverlust in Kauf genommen. Eine darüberhinausgehende Beschränkung auf bestimmte platinhaltige Kombinationstherapien im Vergleichsarm der Studie R2810-ONC-1624 würde einen zusätzlichen Powerverlust nach sich ziehen, der auf Grund der grundsätzlichen Vergleichbarkeit der platinhaltigen Kombinationstherapien der dritten Generation untereinander nicht zielführend ist.</p> <p><u>Notwendigkeit einer Meta-Analyse</u></p> <p>Für einen indirekten Vergleich von Cemiplimab auf Basis der Studie R2810-ONC-1624 mit Pembrolizumab auf Basis einer Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 kommen grundsätzlich zwei Ansätze in Frage, welche beide der separaten Betrachtung der drei indirekten Vergleiche unterlegen sind.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zum einen ist es möglich, den Vergleich der drei Studien auf Basis der Daten der KEYNOTE Studien, die in den Verfahren mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448 präsentiert wurden, getrennt für die beiden histologischen Teilpopulationen durchzuführen und mit den nach histologischen Teilpopulationen getrennten Daten der Studie R2810-ONC-1624 zu vergleichen.</p> <p>Zum anderen wäre es auch möglich, die Daten der Studie KEYNOTE 042, welche getrennt nach Histologie vorliegen, nachträglich wieder mit den nicht aufgeteilten Daten der Studie KEYNOTE 024 meta-analytisch zusammenzufassen und dann mit der Gesamtpopulation der Studie R2810-ONC-1624 zu vergleichen.</p> <p>Um dem ersten Ansatz zu folgen und eine Metaanalyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 auf Basis der histologischen Teilpopulationen durchzuführen, muss auf die in den Verfahren mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 (Nicht-Plattenepithelhistologie) und 2019-04-01-D-448 (Plattenepithelhistologie) präsentierten Daten zurückgegriffen werden. Dies sind die für die KEYNOTE 042 am besten für einen indirekten Vergleich geeigneten Daten, da in anderen öffentlich verfügbaren Quellen zur KEYNOTE 042 für die meisten Endpunkte keine Trennung nach PD-L1 Status vorgenommen wird und die Sicherheitsendpunkte und Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht als Time-to-Event Analysen berichtet werden. Für die Studie KEYNOTE 024 liegen hingegen aus dem Verfahren zur Erstlinientherapie des NSCLC mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274 für einen indirekt Vergleich geeignete und umfassende Daten nur für die Gesamtpopulation vor. Getrennt nach Histologie sind aus dem Verfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 für die Studie KEYNOTE 024 lediglich auf patientenindividueller Ebene angepasste Auswertungen für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie vorhanden. Für Patienten</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit plattenepithelialer Histologie liegen keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Daten vor, da im Verfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448 durch die zweifache Beschränkung auf die histologische Teilpopulation und die gemeinsamen Vergleichstherapien zu wenige Patienten der KEYNOTE 024 für eine statistisch zielführende Analyse verblieben sind.</p> <p>Diese Einschränkungen in der Patientenpopulation der Studie KEYNOTE 024 führen zu einem Powerverlust und letztendlich zu einer geringeren Aussagekraft gegenüber einer Auswertung der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 024. Davon wäre auch eine nach Histologie getrennt durchgeführte Meta-Analyse betroffen, da sowohl die Aufteilung in die histologischen Teilpopulationen als auch die ausschließliche Berücksichtigung der gemeinsamen Wirkstoffe im Brückenkomparator die Power der Analyse reduziert. Wie die Meta-Analysen von Ferrara et al. sowie Baggstrom et al. und Goffin et al. zeigen, haben jedoch weder Histologie noch die Wahl der platinhaltigen Kombinationstherapie einen nachweisbaren Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung (Baggstrom 2007; Ferrara 2021; Goffin 2010). Somit ist die Reduktion der Power, die mit diesen Anpassungen einhergeht, hinsichtlich einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse als bedeutsamer zu betrachten und konsequenterweise zu vermeiden. Zusätzlich würde die vermeidbare Reduktion der Power auch die Studie R2810-ONC-1624 betreffen, da hier analoge Anpassungen durchgeführt werden müssten. Ein solcher Verlust an Power wird von Sanofi bei einer gleichzeitig nicht erwiesenen Steigerung der Vergleichbarkeit als nicht sinnvoll erachtet und wurde daher im Dossier auch nicht durchgeführt.</p> <p>Bezüglich einer Meta-Analyse, bei der die beiden histologischen Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 042 mit den nicht weiter aufgeteilten Ergebnissen der Studie KEYNOTE 024 zusammengeführt werden, liegt hinsichtlich der Studie KEYNOTE 042 ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor,</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>da die Studie ursprünglich für die indirekten Vergleiche in den Verfahren mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448 angepasst wurde. Eine nachträgliche Wiederzusammenführung der Daten erhöht das Verzerrungspotenzial erneut. Somit gingen für R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 unverzerrte Daten und für KEYNOTE 042 in zwei Schritten verzerrte Daten in den indirekten Vergleich ein. Ein solches, zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führendes Vorgehen, wird daher von Sanofi bei einer gleichzeitig nicht zu erwartenden Steigerung der Vergleichbarkeit als nicht sinnvoll erachtet und daher im Dossier auch nicht durchgeführt.</p> <p>Da die beiden Ansätze einen Powerverlust bzw. ein für die beiden Studien unterschiedlich hohe Verzerrungspotentiale bedingen, ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten der Studie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 und eine nachfolgende Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der Studie R2810-ONC-1624 als nicht zielführend zu betrachten. Somit ist die im Dossier durchgeführte separate Betrachtung der einzelnen indirekten Vergleiche als methodisch adäquat anzusehen.</p> <p>4. Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Cemiplimab gegenüber der ZVT Pembrolizumab basierend auf den Ergebnissen der indirekten Vergleiche nach Bucher ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen gegenüber dem Wirkstoff Pembrolizumab ergibt sich aus den in den adjustierten indirekten Vergleichen zwischen den RCT R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 gezeigten Vorteilen von Cemiplimab in den Nutzenbewertungskategorien Morbidität und Verträglichkeit in der Teilpopulationen mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Dass Cemiplimab ansonsten grundsätzlich ein endpunktübergreifend sehr vergleichbares Bild</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie Pembrolizumab zeigt, wird zudem aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Gesamtpopulationen von Cemiplimab auf Basis der RCT R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 deutlich. Die herangezogenen Studien sind methodisch hochwertig, gut vergleichbar und weisen auf Studienebene ein geringes Verzerrungspotential auf. Die im Rahmen dieser Stellungnahme nachgereichten zusätzlichen Auswertungen und Daten ändern nichts am Ausmaß des Zusatznutzens sowie an der Aussagekraft und Ergebnissicherheit.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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. 27 / S. 46	<p>Anmerkung:</p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG ist, dass der pU für die Studie R2810-ONC-1624 Auswertungen zu Nebenwirkungen ausschließlich zur Safety-Population vorlegt und nicht für die relevante Teilpopulation (mITT-1). Da die relevante Teilpopulation weniger als 80 % der gesamten Studienpopulation ausmacht, wären Analysen des indirekten Vergleichs unter Berücksichtigung der relevanten Teilpopulation erforderlich.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Der Kritikpunkt des IQWiG ist aus Sicht von Sanofi nicht relevant für die Bewertung von Cemiplimab im Anwendungsgebiet. Anders als bei der Betrachtung der Wirksamkeit, bei welcher eine Einschränkung der Studienpopulation auf die zugelassene Teilpopulation medizinisch sinnvoll und adäquat ist, ist dies bei der Betrachtung der Sicherheit nicht erforderlich. Die unerwünschten Ereignisse hängen im Wesentlichen mit dem Verträglichkeitsprofil des Wirkstoffes zusammen, unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung bzw. der behandelten Zielpopulation. Die ausschließliche Berücksichtigung der zugelassenen Teilpopulation würde sogar zu einer nicht begründeten Reduktion der zur Verfügung stehenden Evidenz bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit des</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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>Wirkstoffe führen. Des Weiteren war die SAF Population auch die im Studienbericht der Studie R2810-ONC-1624 zur Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte präspezifizierte Population. Daher wurden die Verträglichkeitsendpunkte auch im Dossier zu der dafür vorgesehen SAF Population dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung der im Dossier bereits dargelegten Position.</p>	
S. 46	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass die im Dossier angeführten Angaben des pU zu den häufigen UEs für die Safety-Population nicht die Anforderungen der Dossievorlagen erfüllen. Beispielsweise stellt der pU schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm dar, Ergebnisse zu häufigen SUEs fehlen. Gemäß Dossievorlage sind jedoch auch für schwere UEs und SUEs alle Ereignisse zu berichten, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>Stellungnahme:</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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 im Dossier angeführte Darstellung der unerwünschten Ereignisse, die bei über 10 % der Patienten aufgetreten sind, diene der differenzierten Darstellung des Verträglichkeitsprofils. Eine noch detailliertere Ausführung war aus Sicht von Sanofi nicht notwendig, da die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT im indirekten Vergleich nicht herangezogen werden konnten. Des Weiteren befindet sich eine vollständige Auflistung aller unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT gestaffelt nach Schweregrad im Clinical Study Report (CSR).</p> <p>Um der Aufforderung des IQWiG dennoch nachzukommen, führt Sanofi mit dieser Stellungnahme die gemäß Dossievorlage für schwere UEs und SUEs zu berichtenden Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, gesondert auf - siehe Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5. Die zugrundeliegenden Datenquellen wurden bereits mit dem Dossier zur Verfügung gestellt.</p> <p><u>Die Darstellung der Ergebnisse für schwere UEs und SUEs bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten führt zu keinem neuen Erkenntnisgewinn, welcher Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens hat.</u></p> <p>Die ergänzend dargestellten Einzelanalysen ändern das im Dossier bereits dargestellte Gesamtbild nicht. Auf einen indirekten Vergleich</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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>auf Ebene der UE nach SOC und PT wurde verzichtet, da innerhalb der jeweiligen Dossiers von Pembrolizumab die Daten nicht vollumfänglich dargestellt wurden. Dennoch ist im Rahmen des indirekten Vergleichs die Gesamtheit der UE nach SOC und PT bereits in den Endpunkten UE (allgemein), SUE und schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 vollinhaltlich berücksichtigt.</p> <p>Folgende qualitative Unterschiede zwischen CTx und Cemiplimab auf Ebene der UE nach SOC und PT sind vorhanden. Cemiplimab zeigt für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bzw. schweren UE für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und die darunterfallenden PT einen signifikanten Vorteil gegen CTx. Für schwere UE liegt zudem ein signifikanter Vorteil für Cemiplimab gegenüber CTx für die SOC „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ vor. Weitere signifikante Effekte bestehen nicht.</p>	

Tabelle 2: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
	30/355 (8,5)	NC [NC; NC]	32/342 (9,4)	NC [NC; NC]	0,709 [0,423; 1,186]	0,1902
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
	28/355 (7,9)	NC [NC; NC]	18/342 (5,3)	NC [16,72; NC]	1,235 [0,672; 2,271]	0,4962
Herzerkrankungen						
	16/355 (4,5)	NC [NC; NC]	12/342 (3,5)	NC [NC; NC]	0,953 [0,437; 2,078]	0,9032
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	12/355 (3,4)	NC [NC; NC]	8/342 (2,3)	NC [NC; NC]	1,243 [0,498; 3,101]	0,6413
Erkrankungen des Nervensystems						
	11/355 (3,1)	NC [NC; NC]	7/342 (2,0)	NC [NC; NC]	1,208 [0,456; 3,204]	0,7036

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

	8/355 (2,3)	NC [NC; NC]	10/342 (2,9)	NC [NC; NC]	0,463 [0,167; 1,278]	0,1369
--	----------------	-------------------	-----------------	-------------------	----------------------------	--------

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

	6/355 (1,7)	NC [NC; NC]	24/342 (7,0)	NC [NC; NC]	0,204 [0,082; 0,506]	0,0006
--	----------------	-------------------	-----------------	-------------------	----------------------------	--------

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer

b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)

CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*);
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*);
SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); SUE: Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 3: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Pneumonie						

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)	
		17/355 (4,8)	NC [NC; NC]	17/342 (5,0)	NC [NC; NC]	0,712 [0,353; 1,438]	0,3442	
	Anämie							
		3/355 (0,8)	NC [NC; NC]	13/342 (3,8)	NC [NC; NC]	0,220 [0,063; 0,770]	0,0179	
	<p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx) c: HR und p-Wert nicht interpretierbar</p> <p>CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (<i>not calculated / not calculable</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se</p>							

Tabelle 4: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
	32/355 (9,0)	NC [NC; NC]	30/342 (8,8)	NC [NC; NC]	0,824 [0,494; 1,375]	0,4582
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
	28/355 (7,9)	NC [NC; NC]	21/342 (6,1)	NC [NC; NC]	1,133 [0,638; 2,014]	0,6695
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	23/355 (6,5)	NC [NC; NC]	20/342 (5,8)	NC [NC; NC]	0,892 [0,482; 1,651]	0,7153
Untersuchungen						
	20/355 (5,6)	NC [NC; NC]	36/342 (10,5)	NC [16,72; NC]	0,383 [0,215; 0,682]	0,0011
Herzerkrankungen						

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	19/355 (5,4)	NC [NC; NC]	15/342 (4,4)	NC [NC; NC]	0,898 [0,442; 1,824]	0,7655	
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
	17/355 (4,8)	NC [NC; NC]	93/342 (27,2)	NC [NC; NC]	0,129 [0,076; 0,220]	< 0,0001	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	13/355 (3,7)	NC [NC; NC]	13/342 (3,8)	NC [NC; NC]	0,821 [0,374; 1,803]	0,6240	
	Erkrankungen des Nervensystems						
	12/355 (3,4)	NC [NC; NC]	13/342 (3,8)	NC [NC; NC]	0,686 [0,304; 1,551]	0,3657	
	Gefäßerkrankungen						
	11/355 (3,1)	NC [NC; NC]	8/342 (2,3)	NC [NC; NC]	1,144 [0,453; 2,889]	0,7763	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
		6/355 (1,7)	NC [NC; NC]	17/342 (5,0)	NC [NC; NC]	0,246 [0,092; 0,662]	0,0055
<p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)</p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>common terminology criteria für adverse events</i>); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (<i>not calculated / not calculable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>							

Tabelle 5: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Pneumonie						
	17/355 (4,8)	NC [NC; NC]	19/342 (5,6)	NC [NC; NC]	0,652 [0,330; 1,287]	0,218
Anämie						
	12/355 (3,4)	NC [NC; NC]	56/342 (16,4)	NC [NC; NC]	0,169 [0,090; 0,319]	<0,0001
Neutropenie						
	2/355 (0,6)	NC [NC; NC]	35/342 (10,2)	NC [NC; NC]	0,052 [0,012; 0,214]	<0,0001
Neutrophilenzahl erniedrigt						
	1/355 (0,3)	NC [NC; NC]	18/342 (5,3)	NC [NC; NC]	0,052 [0,007; 0,388]	0,0039
Thrombozytopenie						

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)	
		0/355 (0,0)	NC [NC; NC]	28/342 (8,2)	NC [17,28; NC]	NC ^c	NC ^c	
Leukozytenzahl erniedrigt								
		0/355 (0,0)	NC [NC; NC]	13/342 (3,8)	NC [NC; NC]	NC ^c	NC ^c	
Thrombozytenzahl erniedrigt								
		0/355 (0,0)	NC [NC; NC]	12/342 (3,5)	NC [NC; NC]	NC ^c	NC ^c	
<p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx) c: HR und p-Wert nicht interpretierbar</p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>common terminology criteria for adverse events</i>); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (<i>not calculated / not calculable</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>								

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine.	
S. 52	<p>Anmerkung: Aus Sicht des IQWiG liegt bei der Einschätzung der Patientenzahl eine Unterschätzung vor, da eine differenzierte Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die aus den Vorjahren progredient werden, fehlt.</p> <p>Stellungnahme: Der inzidenzbasierte Ansatz, der im Dossier gewählt wurde, ist epidemiologisch plausibel, da sehr lange Remissionen üblicherweise nicht vorliegen, sodass eine Abschätzung der Zahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet über die Inzidenz unter Vernachlässigung der Patientinnen und Patienten, die aus den Vorjahren progredient werden, hinreichend akkurat ist. Darüber hinaus würde eine entsprechende Anpassung ohne Kenntnis der Anteile aus den Vorjahren zu einer deutlichen Erhöhung der Unsicherheit führen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert-Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 von 62 380 Patientinnen und Patienten herangezogen. Diese unterscheidet sich von der vom</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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>Letztendlich muss die Vergleichbarkeit mit anderen Verfahren im Anwendungsgebiet hinsichtlich der Zielpopulation gewährleistet werden. Eine Betrachtung der aktuellen G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet zeigt, dass der G-BA, unabhängig vom Verfahren, welches der jeweilige Hersteller zur Bestimmung der Zielpopulation gewählt hatte und unabhängig von der Kritik des IQWiG, in der Beschlussfassung einen inzidenzbasierten Ansatz zur Bestimmung der Zielgröße der Patientenpopulation verwendet (G-BA 2020a, 2020b, 2021a, 2021b; IQWiG 2021a, 2021b).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung der im Dossier bereits dargelegten Patientenzahlen.</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmer prognostizierten Inzidenz für 2021 von 63 746 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 80,3 – 82 % (50 091 – 51 152 Patientinnen und Patienten) 2. Davon befinden sich 53,6 % - 57,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IV (26 849 – 29 463 Patientinnen und Patienten) 3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % - 78,5 % der Fälle durchgeführt (20 647 – 23 129 Patientinnen und Patienten) 4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8% - 89,7%^{1,2}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % – 98,0 %⁴. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ROS-Translokation liegt bei 96,3 % - 98,5 %. In der Summe beträgt die Anzahl 16 189 – 20 027 Patientinnen

¹ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib (NSCLC, adjuvant), 29.09.2021

² Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), 28.10.2021

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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>und Patienten ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation und ohne ROS-Translokation.</p> <p>5. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit PD-L1 hochexprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen) beträgt 28,9 % (4679 - 5788 Patientinnen und Patienten).</p> <p>6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich 4131 - 5111 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 %</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p>
S. 46	<p>Anmerkung: Aus Sicht des IQWiG ist unklar, welche Daten in die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben eingehen. Bei der Operationalisierung des Endpunkts liegen keine Angaben zu Zensierungen der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm vor, die als Folgetherapie Cemiplimab erhielten. Selbst nach Zensierung wäre das Verzerrungspotential hoch.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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>Stellungnahme:</p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird das OS vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache abgebildet. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten bekannten Kontaktdaten zensiert. Somit erfolgt bei Beginn einer Folgetherapie keine Zensierung. Dies beinhaltet auch den bei bestätigter Krankheitsprogression unter bestimmten Voraussetzungen erlaubten Wechsel von Standard-Chemotherapie zu Cemiplimab (Crossover).</p> <p>Der im Rahmen der Studie R2810-ONC-1624 mit Amendment 9 vom 13. Mai 2020 zum Studienprotokoll auch ohne bestätigte Krankheitsprogression unter bestimmten Voraussetzungen erlaubte Therapiewechsel von CTx zu Cemiplimab-Monotherapie hätte eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Cemiplimab und damit eine Verzerrung des Ergebnisses zur Folge. Die Ergebnisse zum Datenschnitt 01. März 2020, die diesem Nutzendossier zu Cemiplimab zugrunde liegen, berücksichtigen jedoch ausschließlich die Daten aus den beiden Studienarmen Cemiplimab-Monotherapie und CTx vor einem solchen nach Amendment 9 erlaubten Therapiewechsel. Ein möglicher Einfluss des zu einem späteren Zeitpunkt vollzogenen Therapiewechsels von CTx zu Cemiplimab-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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>Monotherapie auf das Verzerrungspotenzial kann somit ausgeschlossen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung der im Dossier bereits dargelegten Position.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Baggstrom M. Q., Stinchcombe T. E., Fried D. B. et al. 2007. *Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis*. Journal of thoracic oncology 2 (9), S. 845–853.
2. Ferrara R., Imbimbo M., Malouf R. et al. 2021. *Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer*. The Cochrane database of systematic reviews 4 (4), S. CD013257.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin): Vom 2. April 2020*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 06.08.2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin): Vom 2. April 2020*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 06.08.2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie): Vom 3. Juni 2021*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 18.11.2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie): Vom 3. Juni 2021*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 18.11.2021.
7. Goffin J., Lacchetti C., Ellis P. M. et al. 2010. *First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review*. Journal of thoracic oncology 5 (2), S. 260–274.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021a. *Ipilimumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1073, Stand: 11.03.2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4295/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ipilimumab-D-629.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021b. *Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1074, Stand: 11.03.2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4276/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-628.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.

10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Oktober 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 18.11.2021.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	18.November.2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab/Libtayo
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>Abschnitt 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV: Bewertung der Anzahl der Behandlungen pro Jahr</p> <p>In Abschnitt 3.2.1. Behandlungsdauer heißt es: „Der pU rundet die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab (für die Gabe alle 3 Wochen) bzw. auf (für eine Gabe alle 6 Wochen bei Pembrolizumab) und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungen pro Jahr. Die weitere Bewertung bezieht sich auf dieses Vorgehen. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich bei der Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr eine entsprechend abweichende Anzahl der Behandlungen pro Jahr ergibt.“</p> <p>In dem Bericht des IQWiG wird zwar auf eine grundsätzliche Abweichung zwischen Rundung auf volle Zyklen und exakter Berechnung auf 1 Nachkommastelle deskriptiv hingewiesen, jedoch hat das Vorgehen des pU zur Berechnung der Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr keine Konsequenz für die Bewertung der Jahrestherapiekosten. Im Abschnitt 3.2.5 werden die Arzneimittelkosten für Cemiplimab und Pembrolizumab als plausibel bewertet.</p> <p>Unklar ist, weshalb sich die Bewertung im vorliegenden Verfahren auf das Vorgehen des pU (Auf- bzw. Abrunden auf volle Zyklen) bezieht, vorherige Berichte des IQWiG anderer Verfahren (z. B. A21-84 für die Wirkstoffe Dostarlimab und Cisplatin [1] sowie A20-122 für den Wirkstoff Nivolumab [2]) solch ein Vorgehen jedoch kritisieren und sich in der Bewertung der Jahrestherapiekosten entsprechend widerspiegelt. Auch der G-BA berechnet die Jahrestherapiekosten in seinen aktuellen Beschlüssen auf Basis der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet, vergleiche [3-5]. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass in dem Bericht des IQWiG des zeitgleichen Verfahrens von Cemiplimab (D-706;</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.																																							
	<u>Behandlungsdauer</u>																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1133 580 1344 833">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1352 580 1536 833">Behandlungsmodus</th> <th data-bbox="1545 580 1720 833">Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr</th> <th data-bbox="1729 580 1895 833">Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th> <th data-bbox="1904 580 2065 833">Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1133 839 2065 896">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1133 903 1344 983">Cemiplimab</td> <td data-bbox="1352 903 1536 983">1 x pro 21-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1545 903 1720 983">17,4 Zyklen</td> <td data-bbox="1729 903 1895 983">1</td> <td data-bbox="1904 903 2065 983">17,4</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1133 986 2065 1056">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1133 1062 2065 1232"><u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1133 1238 1344 1318">Pembrolizumab</td> <td data-bbox="1352 1238 1536 1318">1 x pro 21-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1545 1238 1720 1318">17,4 Zyklen</td> <td data-bbox="1729 1238 1895 1318">1</td> <td data-bbox="1904 1238 2065 1318">17,4</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="4" data-bbox="1352 1324 2065 1366">oder</td> </tr> </tbody> </table>					Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Zu bewertendes Arzneimittel					Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4	Zweckmäßige Vergleichstherapie					<u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u>					Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4		oder			
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr																																				
Zu bewertendes Arzneimittel																																								
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4																																				
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																								
<u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u>																																								
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4																																				
	oder																																							

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten o. metastasiert) eine entsprechende Konsequenz in Abschnitt 3.2.5 adressiert wird: „Bei Berücksichtigung von angebrochenen Zyklen ergeben sich entsprechend höhere Jahrestherapiekosten“.</p> <p>MSD wünscht sich vom IQWiG diesbezüglich ein einheitliches Vorgehen – insbesondere im Hinblick auf bisherige Bewertungen vergangener Verfahren und der Verfahrenspraxis des G-BA.</p>		1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,1

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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:	

Literaturverzeichnis

- (1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A21-84 [online]. 2021 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4869/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dostarlimab_D-699.pdf.
- (2) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-122 [online]. 2021 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4367/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib_D-620.pdf.
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten, ≥ 3 Jahre) [online]. 2021 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7842/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-652_TrG.pdf.
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS ≥ 10 , Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7844/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-661_TrG.pdf.
- (5) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7843/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_TrG.pdf.

5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab/Libtayo® Verfahrensnummer: 2021-08-01-D-705
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“ (Eisai GmbH 2020) • „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai GmbH 2020) <p>Im Rahmen des sog. LEAP-Studienprogrammes (Lenvatinib + Pembrolizumab) wird u.a. die folgende Indikationserweiterung angestrebt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in erwachsenen Patienten/innen mit fortgeschrittenem und metastasierenden nicht-plattenepithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom Stadium IV, all-comer, in der Erstlinientherapie (vorläufiges Anwendungsgebiet). <p>Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006, welche sich auf das o.g. geplante Anwendungsgebiet bezieht, läuft seit</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten aus unabhängig voneinander berechneten, adjustierte indirekte Vergleichen mit den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 bzw. R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie) vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse auf der Pembrolizumab-Seite und ein anschließender indirekter Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung kritisiert und eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 als erforderlich beschrieben. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch weder entsprechende Auswertungen vorgelegt noch, aus Sicht des G-BA, nachvollziehbare Gründe für den Verzicht hierauf dargelegt.</p> <p>Das somit dieser Bewertung zugrunde liegende methodische Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 hätte aus Sicht des G-BA die statistische Power erhöht und zudem weitere Aussagen zur Heterogenität zwischen den Studien erlaubt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>März 2019. Mit einer Einreichung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wird im Mai 2022 gerechnet.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Libtayo® lautet:</p> <ul style="list-style-type: none">• LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:<ul style="list-style-type: none">– Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder– Patienten mit metastasiertem NSCLC(Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2021a) <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Cemiplimab/Libtayo® im Anwendungsgebiet nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1) <u>Verwendung der bestverfügbaren Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens</u>	<p>Des Weiteren kann die Ähnlichkeit der Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden:</p> <p>Hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierte Kombinationschemotherapie“ bestehen zwischen den Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners.</p> <p>Basierend auf der post hoc eingeschränkten Analyse der Studie KEYNOTE 042 erhielten die Patientinnen und Patienten für die, gemäß einer retrospektiven Umfrage, Carboplatin entsprechend den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) eine geeignete Therapieoption darstellte, ausschließlich Carboplatin im Vergleichsarm. Diese Einschränkungen wurden in den Studien KEYNOTE 024 und R2810-ONC-1624 jedoch nicht vorgenommen und es standen sowohl Cisplatin als auch Carboplatin im Vergleichsarm zur Verfügung.</p> <p>Die drei vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich der eingesetzten Chemotherapiekomponente als Kombinationspartner zur Platinkomponente. So war Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin nur in der Studie R2810-ONC-1624 eine Therapieoption. In den Studien KEYNOTE 024 und 042 erhielten die Patientinnen und Patienten Paclitaxel ausschließlich in Kombination mit Carboplatin. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 aber nicht in der Studie KEYNOTE 042 mit Gemcitabin behandelt werden. Auch für die Anteile der Patientinnen und Patienten in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien, die mit den jeweiligen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens führt der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis im Modul 1 auf Seite 13 folgendes aus (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2021b):</p> <p>„Der Nutzen von Cemiplimab wird anhand der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1624 dargestellt. Insgesamt weist Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie (CTx) eine sehr hohe Wirksamkeit und ein für PD-L1-Inhibitoren übliches Verträglichkeitsprofil auf, was zu einer Überlegenheit von Cemiplimab in allen patientenrelevanten Endpunktkategorien gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie der dritten Generation führt. CTx stellt gemäß den aktuellen Leitlinien nicht mehr die ZVT im Anwendungsgebiet dar, war aber für lange Zeit die maßgebliche Therapieoption. Ergebnisse, wie sie für Cemiplimab aus der R2810-ONC-1624 Studie gegenüber CTx vorliegen, haben bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet geführt.“</p> <p>Zur Beschreibung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Anwendungsgebiet wurden vom pharmazeutischen Hersteller Sanofi-Aventis drei unabhängig voneinander berechnete, adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher mit dem Brückenkomparator platinbasierte Kombinationstherapie durchgeführt. Für die Berechnung der adjustierten indirekten Vergleiche wurden die Phase 3 Studien R2810-ONC-1624 (Cemiplimab vs. CTx), KEYNOTE 024 (Pembrolizumab vs. CTx) und KEYNOTE 048 (Pembrolizumab vs. CTx) verwendet. Da keine verwendbaren Daten für die Gesamtpopulation der KEYNOTE 048 Studie vorlagen, mussten die adjustierten indirekten Vergleiche auf Basis der histologischen Subpopulationen, plattenepitheliale und nicht-</p>	<p>Chemotherapeutika behandelt wurden, liegen Unterschiede bzw. keine konkreten Angaben vor. Diese betrifft auch die Anteile der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studien, die eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten haben.</p> <p>Insgesamt wird daher die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren zwischen den Studien als nicht sicher beurteilbar eingeschätzt.</p> <p>Auch bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie der Folgetherapien kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht abschließend beurteilt werden, da abweichend von den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 für die Studie KEYNOTE 042 die Angaben weder zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer noch zu konkreten Folgetherapien vorliegen.</p> <p>Im Ergebnis werden die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche, insbesondere aufgrund der oben dargelegten Kritik am methodischen Vorgehen, für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet bewertet.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Cemiplimab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Dabrafenib, Trametinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Ipilimumab, Nivolumab, und Pembrolizumab zugelassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>platteneitheliale Histologie, unabhängig voneinander durchgeführt werden. Dabei ist anzumerken, dass für die Ableitung des Zusatznutzen für Cemiplimab eine Einteilung in histologische Subpopulationen grundsätzlich nicht notwendig ist, da keine Effektmodifikationen hinsichtlich der Histologie anzunehmen sind.</p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich der Gesamtpopulationen von Cemiplimab auf Basis der Studie R2810-ONC-1624 gegenüber Pembrolizumab auf Basis der Studie KEYNOTE 024 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab festgestellt werden. Im adjustierten indirekten Vergleich der Teilpopulationen mit nicht-platteneithelialer Histologie der Studien R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen aufgrund von zwei signifikanten Vorteilen für Cemiplimab aus den Nutzenbewertungskategorien Morbidität (PFS, HR=0,61 [0,39; 0,96], p=0,0327) und Verträglichkeit (SUE, HR=0,34 [0,18; 0,64], p=0,0009)]. In der Gesamtschau ergibt sich für Sanofi ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2021c).</p> <p>Die vom Hersteller vorgelegten Ergebnisse zum Zusatznutzen werden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Bericht Nr. 1229 nicht herangezogen (IQWiG 2021). Das IQWiG begründet dies damit, dass keine der im Dossier vom Hersteller vorgelegten Studien oder Auswertungen geeignet seien, einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der ZVT im Anwendungsgebiet abzuleiten. Diese Vorgehensweise vom IQWiG ist zu</p>	<p>Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-, ALK- oder ROS1-Mutationen wurden hierbei entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen sind nicht angezeigt. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Atezolizumab: Beschlüsse vom 19.11.2021 und 02.04.2020 – Pembrolizumab: Beschlüsse vom 19.09.2019 und 03.08.2017 – Dabrafenib: Beschluss vom 19.10.2017 – Trametinib: Beschluss vom 19.10.2017 – Ipilimumab: Beschluss vom 03.06.2021 – Nivolumab: Beschlüsse vom 03.06.2021 <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegende Indikation wurde durch eine systematische</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kritisieren, da sie der in der G-BA Verfahrensordnung festgelegten Vorgabe widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz durchzuführen.</p> <p>Eisai bittet den G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens auch Studien und Auswertungen – insbesondere adjustierte indirekte Vergleiche – zu berücksichtigen, die nicht der höchsten Evidenz entsprechen. Auf Basis der bestverfügbaren Evidenz hat Sanofi-Aventis mit Hilfe von drei unabhängig berechneten, adjustierten indirekten Vergleichen zumindest eine Gleichwertigkeit von Cemiplimab gegenüber Pembrolizumab dargestellt.</p> <p>2) <u>ZVT in dynamischen Anwendungsgebieten</u></p> <p>Die Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert, vor allem bei Patienten mit einem PD-L1 hoch exprimierenden Tumor.</p> <p>Von besonderer Bedeutung war die Zulassung von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie der TPS PD-L1 $\geq 50\%$ Patientenpopulation im Jahr 2017. Neben Pembrolizumab und auch unabhängig des TPS PD-L1 Status haben sich auch andere Checkpointinhibitor-Therapien etabliert, wie z.B. Nivolumab, Ipilimumab und Atezolizumab. (S3 Leitlinie Stand 02/2018, Onkopedia Leitlinie Stand 07/2021)</p>	<p>Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Von den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC als auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, zur Erstlinientherapie. Diesbezüglich wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen nicht in Frage kommen.</p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. Die entsprechende Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Hierbei führte Pembrolizumab zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Pembrolizumab</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese zielgerichteten Wirkstoffe in Mono- oder Kombinationstherapie haben das Therapiespektrum nachhaltig erweitert. Sie erlauben eine differenzierte, evidenzbasierte, hochwirksame Therapie.</p> <p>Solch ein dynamischer Fortschritt im Anwendungsgebiet nutzt den Patienten und bereichert die Vielfalt der den behandelnden Ärzten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Entsprechend erfolgten rasch Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinien, die die Veränderungen der Standardtherapien der Erst- und Zweitlinien nun abbilden. Diese schnelle Entwicklung bringt allerdings auch schwierige Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten mit sich. Die Planung und Durchführung großer vergleichender kontrollierter Studien nimmt mehrere Jahre in Anspruch. In dynamischen Anwendungsgebieten wie dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom entsprechen die in der Studie berücksichtigten und zu Studienbeginn gültigen Standardtherapien zunehmend häufiger nicht mehr den aktuellen Standardempfehlungen, wenn die Studien abgeschlossen und in die Nutzenbewertungsverfahren eingebracht werden können. Therapien, die zu Studienbeginn noch nicht zugelassen sind, können nicht als Kontrolltherapie berücksichtigt werden; sehr wohl aber zu Studienende bereits der neue Standard sein, gegen den vergleichende Daten gefordert werden.</p> <p>Eisai bittet den G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die obigen Ausführungen entsprechend zu berücksichtigen und, neben dem vorgelegten adjustierten, indirekten Vergleich gemäß Bucher, auch die Daten des direkten Vergleichs in der Bewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Monotherapie empfohlen, wobei zugleich auf die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie als mögliche Alternative hingewiesen wird.</p> <p>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit nicht-plattenepitheliale NSCLC mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ 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 ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund dieser Datenbasis wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und platinhaltiger Chemotherapie derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation erachtet.</p> <p>Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die vorliegende Patientenpopulation daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Daher werden diese beiden Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p> <p>Als weitere Kombinationstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zugelassen. Auch für diese Kombinationstherapie lagen für die vorliegende Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Mit G-BA Beschluss vom 3. Juni 2021 konnte daher kein Zusatznutzen festgestellt werden. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie wird somit nicht als</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung auch die Monotherapie mit Atezolizumab zur Verfügung. Mit dem Beschluss vom 19. November 2021 wurde durch den G-BA für die Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen auf Basis eines indirekten Vergleichs gegenüber Pembrolizumab ein Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt. Atezolizumab als Monotherapie wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.</p> <p>In der Gesamtschau wird eine Monotherapie mit Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. AWMF, DKH, DKG, 2018. "S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms" Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf. Abgerufen am 21.09.2021
2. DGHO, 2021. "Onkopedia Leitlinie zum Lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc (1)_Stand Juli 2021." Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. Abgerufen am 21.09.2021
3. Eisai GmbH, 2020. "Fachinformation LENVIMA® 4 mg/10 mg Hartkapseln." Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 22.11.2021
4. IQWiG, 2021. "Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-705." Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/>. Abgerufen am 22.11.2021
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2021a. "Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung." Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 22.11.2021
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2021b. "Modul 1_Cemiplimab." Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/>. Abgerufen am 22.11.2021
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2021c. "Modul 4_Cemiplimab." Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/>. Abgerufen am 22.11.2021

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</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 1. November 2021 eine Nutzenbewertung zu Cemiplimab (Libtayo) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Cemiplimab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder Patienten mit metastasiertem NSCLC.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Pembrolizumab als Monotherapie fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die drei vom Hersteller vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche stuft das IQWiG als nicht verwertbar ein. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Einleitung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Unklare Kriterien zur Prüfung der Ähnlichkeit der Studien</p> <p>Die drei vom Hersteller vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche stuft das IQWiG als nicht verwertbar ein. Das IQWiG stellt dabei fest: „Grundsätzlich weisen die 3 Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein ähnliches Studiendesign auf, und auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Allerdings können bestimmte Aspekte aufgrund fehlender Angaben (insbesondere zu den Therapien im Vergleichsarm der Studie R2810-ONC-1624) nicht hinreichend sicher eingeschätzt werden.“ Zwar beschreibt das IQWiG</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten aus unabhängig voneinander berechneten, adjustierte indirekte Vergleichen mit den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 bzw. R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>seine Prüfung der Ähnlichkeit des Brückenkomparators platinbasierte Kombinationschemotherapie, dennoch lässt aus der Nutzenbewertung nicht transparent entnehmen, welche Kriterien das Institut anlegt und welche Mindestvoraussetzungen für die Erfüllung der Ähnlichkeit angelegt werden.</p>	<p>plattenepithelialer Histologie) vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse auf der Pembrolizumab-Seite und ein anschließender indirekter Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung kritisiert und eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 als erforderlich beschrieben. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch weder entsprechende Auswertungen vorgelegt noch, aus Sicht des G-BA, nachvollziehbare Gründe für den Verzicht hierauf dargelegt.</p> <p>Das somit dieser Bewertung zugrunde liegende methodische Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 hätte aus Sicht des G-BA die statistische Power erhöht und zudem weitere Aussagen zur Heterogenität zwischen den Studien erlaubt.</p> <p>Des Weiteren kann die Ähnlichkeit der Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden:</p> <p>Hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierte Kombinationschemotherapie“ bestehen zwischen den Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners.</p> <p>Basierend auf der post hoc eingeschränkten Analyse der Studie KEYNOTE 042 erhielten die Patientinnen und Patienten für die, gemäß einer retrospektiven Umfrage, Carboplatin entsprechend den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) eine</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geeignete Therapieoption darstellte, ausschließlich Carboplatin im Vergleichsarm. Diese Einschränkungen wurden in den Studien KEYNOTE 024 und R2810-ONC-1624 jedoch nicht vorgenommen und es standen sowohl Cisplatin als auch Carboplatin im Vergleichsarm zur Verfügung.</p> <p>Die drei vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich der eingesetzten Chemotherapiekomponente als Kombinationspartner zur Platinkomponente. So war Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin nur in der Studie R2810-ONC-1624 eine Therapieoption. In den Studien KEYNOTE 024 und 042 erhielten die Patientinnen und Patienten Paclitaxel ausschließlich in Kombination mit Carboplatin. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 aber nicht in der Studie KEYNOTE 042 mit Gemcitabin behandelt werden. Auch für die Anteile der Patientinnen und Patienten in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien, die mit den jeweiligen Chemotherapeutika behandelt wurden, liegen Unterschiede bzw. keine konkreten Angaben vor. Diese betrifft auch die Anteile der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studien, die eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten haben.</p> <p>Insgesamt wird daher die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren zwischen den Studien als nicht sicher beurteilbar eingeschätzt.</p> <p>Auch bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie der Folgetherapien kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht abschließend beurteilt werden, da abweichend von den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 für die Studie KEYNOTE 042 die Angaben weder zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer noch zu konkreten Folgetherapien vorliegen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Ergebnis werden die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche, insbesondere aufgrund der oben dargelegten Kritik am methodischen Vorgehen, für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet bewertet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

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

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab / Libtayo® NSCLC Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Vorgangsnummer 2021-08-01-D-705
Stellungnahme von	<i>Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstrasse 29</i> <i>80636 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit dem 21.06.2021 ist Cemiplimab zugelassen als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist (1).</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 01.11.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.</p> <p>Die Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Nutzenbewertung von Cemiplimab Stellung zu nehmen. Das Arzneimittel Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des NSCLC zugelassen (2), daher betrifft die Zulassung und Nutzenbewertung von Cemiplimab auch BMS.</p> <p>Im Folgenden nimmt BMS Stellung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet der Erstlinie des NSCLC.</p>	<p>Die Einleitung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Subgruppenbildung und Festlegung der zVT durch den G-BA</u></p> <p>Wie aus der G-BA Homepage und der Dossierbewertung des IQWiG hervorgeht, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die zVT durch den G-BA analog zu den vorangegangenen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet (AWG) der Erstlinie des NSCLC ohne Treibermutationen bestimmt.</p> <p>Der G-BA definiert die zVT wie folgt (Stand der Information zur zVT gemäß G-BA Homepage: Oktober 2020):</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Cemiplimab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab als Monotherapie <p><u>Anmerkungen von BMS</u></p> <p>Zur Festlegung der zVT für die Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) ist anzumerken, dass auch hier (wie in der Population mit PD-L1 $<50\%$) eine Immunchemotherapie als mögliche zVT-Option berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Seit dem Jahr 2018 wurden mehrere Immunchemotherapien wie beispielsweise Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie oder auch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für beide NSCLC-relevanten Histologien und unabhängig von der PD-L1-Tumorexpression zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgehend von diesen Zulassungen empfehlen alle relevanten Leitlinien, die nach diesen Zulassungen aktualisiert wurden, eine Immunchemotherapie unabhängig von der PD-L1-Tumorexpression (4, 5). • Des Weiteren haben die relevanten deutschen Fachgesellschaften im Rahmen kürzlicher Nutzenbewertungsverfahren im AWG der Erstlinie des NSCLC in ihren schriftlichen Stellungnahmen wie auch in den zugehörigen Anhörungen die Haltung vertreten, dass eine Immunchemotherapie auch für die Teilpopulation PD-L1 $\geq 50\%$ eine geeignete zVT Option sei. So erläuterten Vertreter der 	<p>Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Dabrafenib, Trametinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Ipilimumab, Nivolumab, und Pembrolizumab zugelassen.</p> <p>Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-, ALK- oder ROS1-Mutationen wurden hierbei entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen sind nicht angezeigt. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Atezolizumab: Beschlüsse vom 19.11.2021 und 02.04.2020 – Pembrolizumab: Beschlüsse vom 19.09.2019 und 03.08.2017 – Dabrafenib: Beschluss vom 19.10.2017 – Trametinib: Beschluss vom 19.10.2017 – Ipilimumab: Beschluss vom 03.06.2021 – Nivolumab: Beschlüsse vom 03.06.2021 <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fachgesellschaften bei mündlichen Anhörungen des G-BA, dass eine Immunchemotherapie für die Teilpopulation PD-L1 $\geq 50\%$ in der klinischen Praxis Anwendung fände. Gerade bei Patienten mit aggressivem Verlauf und hohem Remissionsdruck werde demnach eine Immunchemotherapie zugunsten einer Immun-Monotherapie bevorzugt eingesetzt (6,7).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die DGHO empfiehlt analog in ihren schriftlichen Stellungnahmen im Rahmen der Nutzenbewertungen im AWG eine Immunchemotherapie unabhängig vom PD-L1 Status. Laut DGHO sei die Expression von PD-L1 ein Kontinuum und der Grenzwert von 50% nicht biologisch begründet. Somit sei die Unterteilung des AWG der Erstlinie des NSCLC gemäß PD-L1 Status artefiziell und entspreche nicht dem aktuellen Stand des Wissens und der Versorgung (8, 9, 10). <p>Zusammenfassend erachtet BMS die Immunchemotherapie als geeignete zVT im Anwendungsgebiet der Erstlinie des EGFR/ALK-negativen NSCLC, unabhängig von der PD-L1 Expression. Sie stellt nicht nur für erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (wo sie durch den G-BA schon in die Auswahl der zVT Optionen aufgenommen wurde), sondern auch für Patienten mit $\geq 50\%$ und ohne EGFR-, ALK- oder ROS-1-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung eine Standard-Therapieoption dar.</p>	<p>– Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegende Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Von den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC als auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, zur Erstlinientherapie. Diesbezüglich wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen nicht in Frage kommen.</p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. Die entsprechende Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Hierbei führte Pembrolizumab zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Pembrolizumab Monotherapie empfohlen, wobei zugleich auf die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie als mögliche Alternative hingewiesen wird.</p> <p>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit nicht-plattenepitheliale NSCLC mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS ≥ 50 % 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 ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund dieser Datenbasis wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und platinhaltiger Chemotherapie derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation erachtet.</p> <p>Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % auf Tumorzellen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. einem TPS ≥ 50 % wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS ≥ 50 % wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % auf Tumorzellen bzw. einem TPS ≥ 50 % wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Daher werden diese beiden Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p> <p>Als weitere Kombinationstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zugelassen. Auch für diese Kombinationstherapie lagen für die vorliegende Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>% auf Tumorzellen bzw. einem TPS \geq 50 % keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Mit G-BA Beschluss vom 3. Juni 2021 konnte daher kein Zusatznutzen festgestellt werden. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung auch die Monotherapie mit Atezolizumab zur Verfügung. Mit dem Beschluss vom 19. November 2021 wurde durch den G-BA für die Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC, deren Tumore eine PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen aufweisen auf Basis eines indirekten Vergleichs gegenüber Pembrolizumab ein Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt. Atezolizumab als Monotherapie wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.</p> <p>In der Gesamtschau wird eine Monotherapie mit Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

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

Literaturverzeichnis

1. Sanofi Genzyme. Fachinformation Libtayo. Juni 2021.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Opdivo. Oktober 2021.
3. IQWiG. IQWiG-Berichte Nr. 1229, Cemiplimab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB. Oktober 2021 [online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4970/2021-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-705.pdf]
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom nicht-kleinzellig (NSCLC). Juli 2021.
5. European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 15 September 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung Wirkstoff Nivolumab (D-628) und Ipilimumab (D-629). April 2021. [online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-631/2021-04-27_Wortprotokoll_Nivolumab_D-628_Ipilimumab_D-629.pdf]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung Wirkstoff Atezolizumab (D-473). Februar 2020 [online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-494/2020-02-10_Wortprotokoll_Atezolizumab_D-473.pdf].
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zu zwei Verfahren der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab / Ipilimumab (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie). April 2021 [online verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/nivolumab/nivolumab-neues-anwendungsgebiet-nsclc-mit-ipilimumab-dgho-dgp-aio-stellungnahme-20210406.pdf/view>].
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Atezolizumab (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, in Kombination mit Carboplatin, nab-Paclitaxel). Januar 2020 [online verfügbar unter: <atezolizumab-neues-anwendungsgebiet-nsclc-nicht-plattenepithel-nabpaclitaxel-dgho-dgp-aio-stellungnahme-20200123.pdf>].
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet, NSCLC, hohe PD-L1 Expression, September 2021 [online verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/atezolizumab/atezolizumab-neues-anwendungsgebiet-nsclc-dgho-dgp-aio-stellungnahme-20210922.pdf>]

5.6 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab (LIBTAYO®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.</p> <p>Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder - Patienten mit metastasiertem NSCLC <p>Im Folgendem nimmt Novartis Pharma GmbH Stellung zu der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu oben genannter Indikation (Vorgangs-nummer 2021-08-01-D-705) [1].</p> <p>Ähnlichkeit der Studien des vorgelegten indirekten Vergleichs</p> <p>Im Abschnitt „2.3.3 Verwertbarkeit des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs“ der Nutzenbewertung erkennt das IQWiG die Ähnlichkeit der drei Studien (R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) die für den indirekten Vergleich vorgelegt wurden, überwiegend an und schreibt „Grundsätzlich weisen die 3 Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein ähnliches Studiendesign auf, und auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich“. Jedoch sieht das IQWiG in</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten aus unabhängig voneinander berechneten, adjustierte indirekte Vergleichen mit den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 bzw. R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie) vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse auf der Pembrolizumab-Seite und ein anschließender indirekter Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung kritisiert und eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 als erforderlich beschrieben. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch weder entsprechende Auswertungen vorgelegt noch, aus Sicht des G-BA, nachvollziehbare Gründe für den Verzicht hierauf dargelegt.</p> <p>Das somit dieser Bewertung zugrunde liegende methodische Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit anschließendem indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 hätte aus Sicht des G-BA die statistische Power erhöht und zudem weitere Aussagen zur Heterogenität zwischen den Studien erlaubt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Gesamtschau die Ähnlichkeit der Studien als nicht hinreichend sicher einschätzbar und begründet dies wie folgt:</p> <p>„Allerdings können bestimmte Aspekte aufgrund fehlender Angaben (insbesondere zu den Therapien im Vergleichsarm der Studie R2810-ONC-1624) nicht hinreichend sicher eingeschätzt werden. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass sich die Studie KEYNOTE 042 durch die post hoc Einschränkung der Teilpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage, entsprechend der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K, [34]) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte, von den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 hinsichtlich der Studienpopulation im Brückenkomparator relevant unterscheidet“ [1].</p> <p>Nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH führen die vom IQWiG aufgeführten Punkte nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme der Studien verworfen werden sollte. Unabhängig davon, dass für die verschiedenen Studien unterschiedliche Informationen zum Brückenkomparator vorliegen bzw. teilweise Informationen zum Brückenkomparator nicht vorhanden sind, ist in der Literatur eine hinreichende Vergleichbarkeit verschiedener platinbasierter Chemotherapiekombinationen im NSCLC beschrieben, wie eine randomisierte kontrollierte Studie von Schiller et al. gezeigt hat [2]. Aus diesem Grund sollten die vom IQWiG angemerkten Punkte nicht zwangsläufig dazu führen, dass die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren und der Studienpopulationen im Brückenkomparator in Frage gestellt wird, insbesondere da die Ähnlichkeit des Studiendesigns und der Patientenpopulationen anerkannt wurde.</p> <p>Fazit: Insgesamt lässt sich festhalten, dass die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien ein hinreichend ähnliches Studiendesign, sowie</p>	<p>Des Weiteren kann die Ähnlichkeit der Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden:</p> <p>Hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierte Kombinationschemotherapie“ bestehen zwischen den Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten Platinkomponente als auch des Kombinationspartners.</p> <p>Basierend auf der post hoc eingeschränkten Analyse der Studie KEYNOTE 042 erhielten die Patientinnen und Patienten für die, gemäß einer retrospektiven Umfrage, Carboplatin entsprechend den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) eine geeignete Therapieoption darstellte, ausschließlich Carboplatin im Vergleichsarm. Diese Einschränkungen wurden in den Studien KEYNOTE 024 und R2810-ONC-1624 jedoch nicht vorgenommen und es standen sowohl Cisplatin als auch Carboplatin im Vergleichsarm zur Verfügung.</p> <p>Die drei vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich der eingesetzten Chemotherapiekomponente als Kombinationspartner zur Platinkomponente. So war Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin nur in der Studie R2810-ONC-1624 eine Therapieoption. In den Studien KEYNOTE 024 und 042 erhielten die Patientinnen und Patienten Paclitaxel ausschließlich in Kombination mit Carboplatin. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 aber nicht in der Studie KEYNOTE 042 mit Gemcitabin behandelt werden. Auch für die Anteile der Patientinnen und Patienten in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien, die mit den jeweiligen</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hinreichend ähnliche Patientenpopulationen aufweisen, und davon auszugehen ist, dass der Brückenkomparator hinreichend ähnlich ist, und grundsätzlich für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können.</p>	<p>Chemotherapeutika behandelt wurden, liegen Unterschiede bzw. keine konkreten Angaben vor. Diese betrifft auch die Anteile der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studien, die eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten haben.</p> <p>Insgesamt wird daher die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren zwischen den Studien als nicht sicher beurteilbar eingeschätzt.</p> <p>Auch bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie der Folgetherapien kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht abschließend beurteilt werden, da abweichend von den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 für die Studie KEYNOTE 042 die Angaben weder zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer noch zu konkreten Folgetherapien vorliegen.</p> <p>Im Ergebnis werden die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche, insbesondere aufgrund der oben dargelegten Kritik am methodischen Vorgehen, für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet bewertet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1229. Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-98, Version 1.0, Stand: 28.10.2021. 2021 [abgerufen am 22.11.2021]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4970/2021-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-705.pdf.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.

5.7 Stellungnahme der DGHO/ AIO

Datum	22. November 2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo®)
Stellungnahme von	DGHO, AIO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

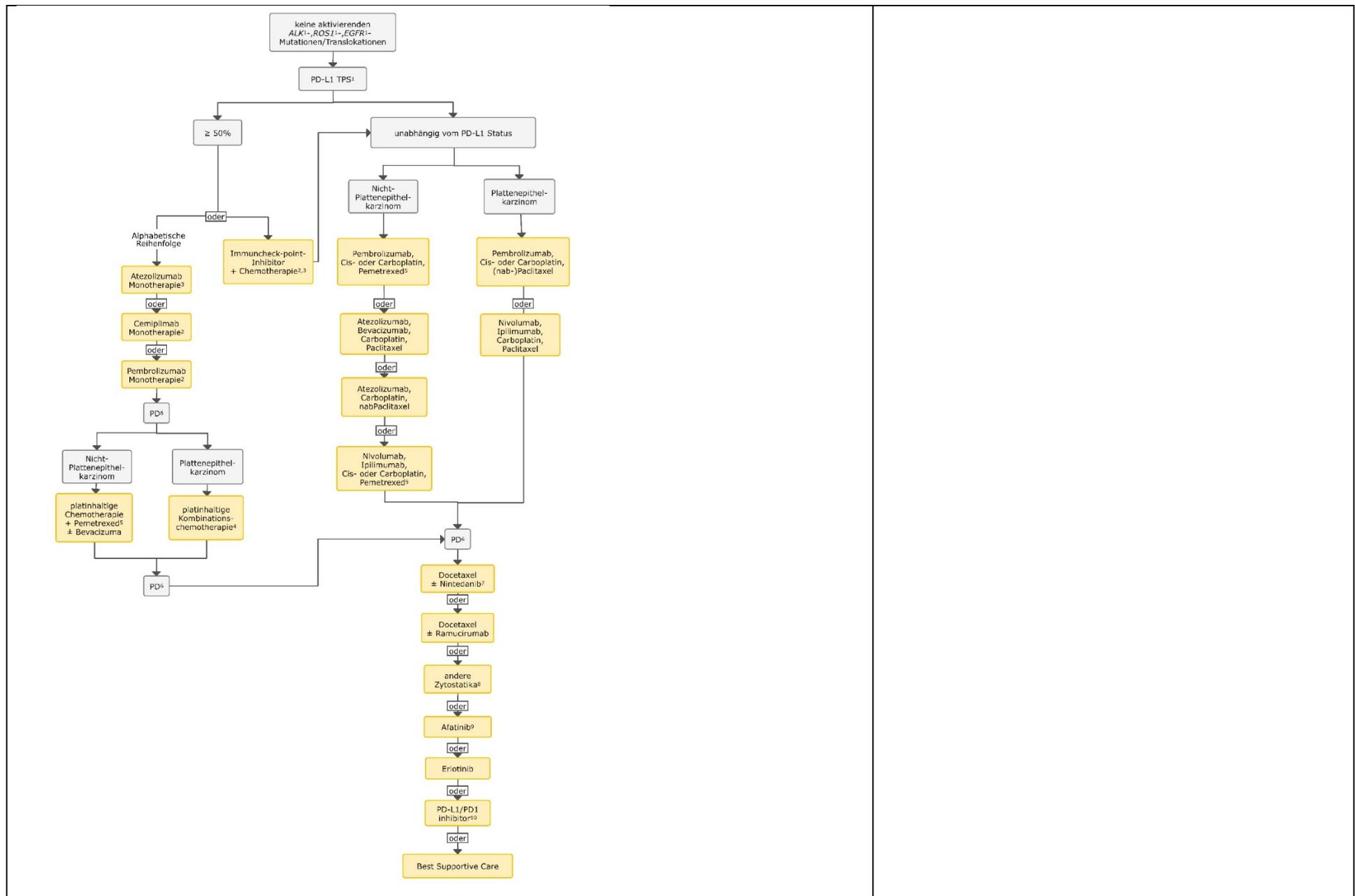
Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Cemiplimab ist ein weiteres Verfahren zur Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Cemiplimab ist als Monotherapie zugelassen zur Erstlinientherapie von Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf den Tumorzellen und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen. Indiziert ist Cemiplimab sowohl für Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder für Patient*innen mit metastasiertem NSCLC. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungsvorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PD-L1 $\geq 50\%$ TPS</td> <td>Pembrolizumab Monotherapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>			G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	PD-L1 $\geq 50\%$ TPS	Pembrolizumab Monotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
PD-L1 $\geq 50\%$ TPS	Pembrolizumab Monotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																			

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patient*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der Tumorzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie bestehen zwei Therapieoptionen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Immuntherapie: Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI); vom G-BA wurde hier Pembrolizumab als zuerst zugelassenes Arzneimittel in dieser Indikation als ZVT festgelegt. ○ Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie; Dieser Komparator fehlt in der festgelegten ZVT. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist EMPOWER-Lung 1 (R2810- ONC-1624), eine internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Cemiplimab gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. • Cemiplimab führte gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Crossover-Rate aus dem Chemotherapie- in den Cemiplimab-Arm war sehr hoch. Eine differenzierte Darstellung der Folgetherapien und des möglichen Einflusses auf die Studienendpunkte fehlt im Dossier. • Cemiplimab führte zur Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen. Die Mehrzahl der Unterschiede bei den Parametern von PRO mit Bezug zur Morbidität und zur Lebensqualität sind auf die Reduktion der Nebenwirkungen zurückzuführen. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Cemiplimab gegenüber platinhaltiger Chemotherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Mit Cemiplimab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Patient*innen mit hoher PD-L1 Expression zur Verfügung. Daten zum direkten Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren liegen nicht vor. Wichtig ist die Möglichkeit des zusätzlichen Einsatzes von</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cemiplimab bei Patient*innen im Stadium III (B,C) mit hoher PD-L1 Expression, die nicht mit einer definitiven Radiochemotherapie (multimodalen Therapie) behandelt werden können.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich werden derzeit ungefähr 36.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 21.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Damit ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes mit einem Anteil von rund 14% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 9%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. Mit etwa 16% aller Krebstodesfälle ist es bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.</p>	<p>Die Einleitung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei Patient*innen mit metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ist das Therapieziel mit wenigen Ausnahmen nicht kurativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Bei Patient*innen mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel nicht kurativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patient*innen ohne Indikation für eine molekular stratifizierte Therapie [2]</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS);</p> <p>² wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;</p> <p>³alternativ IC≥10%;</p> <p>⁴aus einem Anti-PD1/-PD-L1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; in der Schweiz ist bei Patient*innen mit einem TPS ≥50% nur Pembrolizumab Monotherapie zugelassen;</p> <p>⁵ Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed</p> <p>⁶ CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung;</p> <p>⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom;</p> <p>⁸ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom;</p> <p>⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;</p> <p>¹⁰ PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS ≥1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patient*innen, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;</p> <p>Bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und hoher PD-L1-Expression ist die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor einer platinhaltigen Chemotherapie überlegen [2], siehe Tabelle 2.</p> <p><i>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und hoher Expression von PD-L1</i></p>							
Erstautor /	Patient*inne	Kontrolle	Neue	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Jahr	n		Therapie			(HR ⁴)	(HR ⁴)		
Reck, 2016, 2019 [4, 5]	NSCLC TPS ≥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		
Herbst, 2020, [6], Dossier	NSCLC TC3 oder IC3	platinhaltige Chemotherapie	Atezolizumab	205	28,6 vs 38,3 ⁶	5,0 vs 8,1 0,63 p = 0,0070	14,7 vs 20,2 0,76 p = 0,1338		
Sezer, 2021 [7]	NSCLC TPS ≥50%	platinhaltige Chemotherapie	Cemiplimab	563	20,4 vs 39,2 ⁶	5,7 vs 8,2 0,54 p < 0,0001	14,2 vs n.e. ⁸ 0,57 p = 0,0002		

¹ N - Anzahl Patient*innen; 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.e. – nicht erreicht;

Cemiplimab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde die Monotherapie mit Cemiplimab von der FDA im Januar 2021 und für die EU im Juni 2021 zugelassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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 Cemiplimab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Subgruppen</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nur teilweise den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Bei Patient*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der Tumorzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie bestehen zwei Therapieoptionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Immuntherapie: Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) ○ Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie. 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Cemiplimab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Dabrafenib, Trametinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Ipilimumab, Nivolumab, und Pembrolizumab zugelassen.</p> <p>Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-, ALK- oder ROS1-Mutationen wurden hierbei entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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>zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen sind nicht angezeigt. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Atezolizumab: Beschlüsse vom 19.11.2021 und 02.04.2020 – Pembrolizumab: Beschlüsse vom 19.09.2019 und 03.08.2017 – Dabrafenib: Beschluss vom 19.10.2017 – Trametinib: Beschluss vom 19.10.2017 – Ipilimumab: Beschluss vom 03.06.2021 – Nivolumab: Beschlüsse vom 03.06.2021 <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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>zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegende Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Von den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC als auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, zur Erstlinientherapie. Diesbezüglich wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen nicht in Frage kommen.</p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. Die entsprechende Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Hierbei führte Pembrolizumab zu einer deutlichen</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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>Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Pembrolizumab Monotherapie empfohlen, wobei zugleich auf die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie als mögliche Alternative hingewiesen wird.</p> <p>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit nicht-plattenepitheliale NSCLC mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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>bewertet. Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren ließ und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich war, wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund dieser Datenbasis wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und platinhaltiger Chemotherapie derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation erachtet.</p> <p>Für das plattenepitheliale NSCLC ist zudem die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festgestellt, da</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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>keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Zudem ist für das nicht-plattenepitheliale, metastasierte NSCLC Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Atezolizumab ist zudem in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ wurde durch den G-BA mit</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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>Beschluss vom 2. April 2020 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Daher werden diese beiden Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p> <p>Als weitere Kombinationstherapie für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie zugelassen. Auch für diese Kombinationstherapie lagen für die vorliegende Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ auf Tumorzellen bzw. einem TPS $\geq 50\%$ keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Mit G-BA Beschluss vom 3. Juni 2021 konnte daher kein Zusatznutzen festgestellt werden. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung auch die Monotherapie mit Atezolizumab zur Verfügung. Mit dem Beschluss vom 19. November 2021 wurde durch den G-BA für die Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen auf Basis eines indirekten Vergleichs gegenüber Pembrolizumab ein Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt. Atezolizumab als Monotherapie wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe angesehen.</p> <p>In der Gesamtschau wird eine Monotherapie mit Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie EMPOWER-Lung 1 (R2810- ONC-1624), eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. In die Studie wurden 563 Patient*innen der Stadien Stadium IIIB, IIIC oder IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufgenommen. 43% der Patient*innen hatten eine plattenepitheliale Histologie, 84% eine metastasierte Erkrankung. Crossover mit Einsatz von Cemiplimab bei Progress im Kontrollarm war erlaubt.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.</p> <p>Der Datenschnitt erfolgt am 1. März 2020.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war koprimärer Endpunkt von EMPOWER-Lung 1. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Cemiplimab gegenüber Chemotherapie mit einer Hazard Ratio von 0,57 verlängert, der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Cemiplimab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (HR 0,76).</p> <p>Eine differenzierte Analyse der Folgetherapien und zum möglichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit fehlt im Dossier.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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)
	Aus den publizierten Daten ist erkennbar, dass 74% der Patient*innen im Kontrollarm Cemiplimab bei Progress erhielten [7].	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Es wurde im Cemiplimab-Arm gegenüber der Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,54 und einem Median von 2,5 Monaten verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Cemiplimab signifikant gesteigert.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome und Parameter der Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 erhoben. Die dabei dokumentierten Veränderungen zugunsten von Cemiplimab bei den Parametern Übelkeit / Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sind vermutlich vor allem auf das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum gegenüber der Chemotherapie im Kontrollarm zurückzuführen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen mit CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt 37,2% unter Cemiplimab seltener als unter platinhaltiger Chemotherapie mit 48,5% auf. Nebenwirkungen mit Grad 3/4 unter Cemiplimab entsprechen der Substanzklasse.</p> <p>Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 6,5% unter Cemiplimab höher als mit 4,1% unter platinhaltiger Chemotherapie.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG beschränkt sich weitgehend auf die Methodik des indirekten Vergleichs von Atezolizumab mit Pembrolizumab. Inhalte wie der Vergleich mit einer Immunchemotherapie werden nicht diskutiert.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<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 Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Cemiplimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9, 10].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 Cemiplimab NSCLC 4	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>EMPOWER-Lung 1 ist jetzt die dritte, große, randomisierte Studie zum Vergleich einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit platinhaltiger Chemotherapie bei Patient*innen mit einer hohen PD-L1-Expression. Im Kontext der Nutzenbewertung sind insbesondere diese Themen zu diskutieren:</p> <p><u>Prädiktive Marker für die Immuntherapie</u></p> <p>Die Studien zu Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab haben jeweils etwas unterschiedliche Methoden zum Nachweis der hohen PD-L1-Expression gewählt. In EMPOWER-Lung 1 wurde PD-L1 IHC 22C3 pharmDx eingesetzt. Das ist konsistent, verlangt aber in Deutschland für die Pathologie den Einsatz dieses Testverfahrens vor dem Einsatz von Cemiplimab.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder metastasiertem (NSCLC), deren Tumore PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen, liegen Daten aus drei unabhängig voneinander berechneten, adjustierten indirekten Vergleichen vor: auf der Seite von Cemiplimab die randomisiert kontrollierte Studie R2810-ONC-1624 und auf der</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Mono-Therapie mit Cemiplimab ist Pembrolizumab. Dieser Immuncheckpoint-Inhibitor wurde bereits 2016 als Monotherapie zugelassen und ist eine passende ZVT. Allerdings trifft das nur auf Patient*innen zu, bei denen mehr als 50% der Tumorzellen eine PD-L1-Expression aufweisen und die nicht für eine Immunchemotherapie in Betracht kommen.</p> <p>Die ausschließliche Festlegung von Pembrolizumab als ZVT seitens des G-BA könnte dem Verordner suggerieren, dass nur die Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit hoher PD-L1-Expression angezeigt sei – diese Schlussfolgerung wäre falsch und entspricht nicht den aktuellen Leitlinien.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist <u>der</u> relevante Endpunkt bei Patient*innen mit NSCLC. In EMPOWER-Lung 1 ist der Unterschied zugunsten von Cemiplimab sehr deutlich. Sehr relevant ist die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auch deshalb, weil ein Crossover (Switching) bei 74% der Patient*innen vorgenommen wurde. Das bedeutet, dass auch der frühe Einsatz von Cemiplimab prognostisch relevant ist.</p> <p>Was unterscheidet Cemiplimab von anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren bei hoher PD-L1-Expression ?</p>	<p>Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab als Monotherapie die Studien KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 (getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie). Der Brückenkomparator für die vorgelegten indirekten Vergleiche war eine „platinbasierte Kombinationschemotherapie“.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche werden für die vorliegende Bewertung insgesamt als nicht geeignet angesehen. Diesbezüglich besteht der Hauptkritikpunkt im methodischen Vorgehen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine metaanalytische Zusammenfassung der Studien KEYNOTE 024 und 042 mit einem anschließenden indirekten Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624 vorgenommen wurde. Dieses Vorgehen wird vom G-BA als nicht sachgerecht bewertet.</p> <p>Des Weiteren kann die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht hinreichend sicher beurteilt werden. So bestehen hinsichtlich des Brückenkomparators „platinbasierten Chemotherapie“ Unterschiede bei der Auswahl und dem Anteil sowohl der eingesetzten</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

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>Inzwischen haben wir mit Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab drei Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Monotherapie von Patient*innen mit hoher PD-L1-Expression zur Verfügung. Die indirekten Vergleiche deuten eine ähnlich hohe Wirksamkeit an.</p> <p>Daten zum direkten Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren liegen nicht vor.</p> <p>Aufgrund des Patienteneinschlusses in die EMPOWER-Studie können für Cemiplimab auch Aussagen für Patienten im Stadium IIIB/C (mit PD-L1 > oder = 50%) gemacht werden, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Tumorcharakteristika (Grösse !) keine definitive Radichemotherapie (multimodale Therapie) durchgeführt werden kann. Für diese Patienten bietet Cemiplimab eine wichtige, klinisch relevante Erweiterung des Therapiespektrums.</p>	<p>Platinkomponente als auch des Kombinationspartners. Zudem fehlen Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Folgetherapien.</p> <p>In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001)
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001)
3. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
4. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
5. 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)
6. 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)
7. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 383:1328-1339, 2020. DOI:[10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346)
8. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 397:592-604, 2021. DOI:[10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
9. 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)
10. 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)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Cemiplimab (D-705)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. Dezember 2021

von 10:00 Uhr bis 10:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Hahn

Herr Dr. Kienitz

Herr Dr. Rikeit

Frau Zietze

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

Herr Dr. Vetter

Frau Dr. Tränkl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Schneider

Herr Peters

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

Herr Dr. Abel

Herr Dr. Bluhmki

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

Frau Vogel

Herr Jakovac

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich; wir haben heute wieder unseren Anhörungstag. Wir beginnen mit Cemiplimab, erste Anhörung, Erstlinienbehandlung des NSCLC. Wir haben als Basis für die Bewertung des neuen Anwendungsgebietes die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, Eisai, MSD Sharp & Dohme und Novartis Pharma GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst müssen wir die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH müssten zugeschaltet sein zum einen Herr Hahn, Herr Dr. Kienitz, Herr Dr. Rikeit und Frau Zietze, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Griesinger, Herr Privatdozent Dr. Eberhardt.

(Zuruf: Er hat sich gemeldet, er kommt nicht rein und lässt sich entschuldigen!)

– Okay. – Dann Herr Professor Huber für die DGP, Herr Dr. Vetter und Frau Dr. Tränkl für MSD, Frau Dr. Schneider und Herr Peters für Eisai, Herr Dr. Abel und Herr Bluhmki für BMS, Frau Vogel und Herr Jakovac für Novartis sowie unser treuer Begleiter Herr Dr. Rasch vom vfa. – Ist noch jemand da, den ich nicht aufgerufen habe? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, und danach gehen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Sanofi? – Bitte schön, Frau Zietze. – Frau Zietze, wir hören Sie nicht. – Tja, Frau Zietze, wir hören Sie nicht. –

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Hören Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt, ja.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Hören Sie mich wieder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber mit Hall. Kaum ist Karl Lauterbach als Gesundheitsminister verkündet, schon hallt es im Internet.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Wir ziehen leider in ein anderes Gebäude um, deshalb ist die Technik hier offensichtlich nicht mehr ganz so stabil. Aber ich hoffe, es hält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht, ja, okay.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Dann erst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir sind heute hier, um im Rahmen dieser Anhörung noch offene Fragen für die Nutzenbewertung von Cemiplimab im Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, kurz NSCLC, zu klären. Ich möchte – –

(Tonstörung)

Hören Sie mich wieder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es wieder, Frau Zietze; es ist übel.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Dr. Rikeit?

Herr Dr. Rikeit (Sanofi-Aventis): Ich kann gerne versuchen, zu übernehmen, bis der Ton stabiler ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay.

Herr Dr. Rikeit (Sanofi-Aventis): Geben Sie mir bitte eine Rückmeldung, ob man mich gut hört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bislang hört man Sie gut; ja, bitte.

Herr Dr. Rikeit (Sanofi-Aventis): Dann würde ich kurz das Sanofi-Team vorstellen. Anwesend sind Herr Dr. Kienitz, der maßgeblich unser Dossier verantwortet hat, weiterhin haben wir Herrn Hahn aus dem Bereich Biostatistik mit im Raum, ich, Paul Rikeit, bin im Bereich Medizin tätig, und Frau Zietze versucht wahrscheinlich, die Verbindung etwas stabiler hinzubekommen. Sie leitet bei uns den Bereich evidenzbasierte Medizin.

Ich würde gern darlegen, dass wir vom Nachweis des positiven Effekts von Cemiplimab im Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung des NSCLC überzeugt sind und für den daraus resultierenden Zusatznutzen plädieren. Dabei sollen erstens die Herausforderungen im Anwendungsgebiet adressiert und zweitens die Ergebnisse von Cemiplimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zusammengefasst werden. Drittens soll erläutert werden, warum wir deren vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher für geeignet halten, einen patientenrelevanten Zusatznutzen zu unterstützen.

Zum ersten Punkt: In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC durch die Einführung zielgerichteter und immunonkologischer Therapieansätze wesentlich verbessert. Es gibt kaum eine onkologische Erkrankung, für die so viele neue hochwirksame Therapieoptionen entwickelt und zugelassen werden. Trotzdem ist das NSCLC nach wie vor eine der häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Die rasche Abfolge, mit der neue Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen das Behandlungsspektrum erweitern, macht es allerdings zunehmend schwerer, die Therapie auf dem aktuellen Stand zu halten und einen geeigneten international repräsentativen Komparator für Studien zu bestimmen.

Das bringt mich zu Punkt 2. Mit der EMPOWER-Lung 1 liegt für Cemiplimab im Anwendungsgebiet eine hochwertige RCT der Phase III mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC vor. Als Vergleichsarm der Studie dient eine vor der Randomisierung patientenindividuell getroffene Auswahl platinhaltiger Kombinationschemotherapien der dritten Generation. Diese Auswahl deckt den langjährigen und zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie in vielen beteiligten Studienländern immer noch zutreffenden Standard der Versorgung ab. Die Ergebnisse für Cemiplimab gegenüber den platinhaltigen Kombinationschemotherapien der dritten Generation belegen eindeutig die Überlegenheit von Cemiplimab. In der Studie wurde der Median für das Gesamtüberleben unter Cemiplimab noch nicht erreicht, während dieser unter der Standardchemotherapie bei ... (akustisch unverständlich) Monaten liegt. Unter Cemiplimab war nach 30 Monaten immer noch die Hälfte der Patienten am Leben.

Des Weiteren liegen aus der Studie EMPOWER-Lung 1 umfangreiche Daten zur patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, unter anderem gemessen über EORTC-QLQ-C30, vor. Die ausführliche Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Dossier zeigt eindrücklich, dass Cemiplimab von den Patienten gut vertragen wird und einen positiven Einfluss auf die patientenberichtete Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

Zu Punkt 3: Da keine direkt vergleichenden Studien zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab vorliegen, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher mit EMPOWER-Lung 1 für Cemiplimab und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab durchgeführt. Grundsätzlich sind die drei Studien hinsichtlich Studiendesign und Patientenpopulation untereinander gut vergleichbar. Alle drei Studien haben platinhaltige Kombinationschemotherapien der dritten Generation im Vergleichsarm verwendet. Die geringen Unterschiede der Komparatorarme führen zu keiner Verzerrung, da die Vergleichbarkeit der platinhaltigen Kombinationschemotherapie untereinander bereits hinreichend in Metaanalysen nachgewiesen wurde. Ebenso wurde bereits in einem Cochrane-Review gezeigt, dass für Pembrolizumab die histologischen Subtypen keine Effektmodifikation darstellen. Somit sind die Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet.

Da für die KEYNOTE 024 und die KEYNOTE 042 die benötigten Daten entweder nur getrennt nach Histologie oder nur zusammengefasst vorlagen, wurde in diesem Fall auf eine metaanalytische Zusammenfassung verzichtet. Die dazu notwendigen Anpassungen hätten das Verzerrungspotenzial erhöht bzw. zu einem Powerverlust geführt. Daher waren aus Sicht von Sanofi die präsentierten adjustierten indirekten Vergleiche versus Pembrolizumab die beste verfügbare Evidenzbasis für einen Zusatznutzen von Cemiplimab im Anwendungsgebiet.

Zusammenfassend zeigt Cemiplimab trotz der mit einem adjustierten indirekten Vergleich verbundenen Limitation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser ergibt sich aus den Vorteilen von Cemiplimab in den Nutzenbewertungskategorien Morbidität, also PFS, und Verträglichkeit, SUE, in der Teilpopulation mit nicht plattenepithelialer Histologie, gezeigt in den adjustierten indirekten Vergleichen zwischen den Studien EMPOWER-Lung 1 und KEYNOTE 042. Dass Cemiplimab ansonsten endpunktübergreifend grundsätzlich ein sehr vergleichbares Bild wie Pembrolizumab zeigt, wird zudem aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Gesamtpopulation auf der Basis der EMPOWER-Lung 1 und KEYNOTE 024 deutlich. Diese ... (akustisch unverständlich) im Rahmen der Studie EMPOWER-Lung 1 nachgewiesene Wirksamkeit von Cemiplimab gegenüber dem Studienkomparator, einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie der dritten Generation. – Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit, und jetzt stehen wir gerne für Fragen und Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Rikeit, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass im Vergleich zu den anderen Immuncheckpointinhibitoren Hinweise auf eine ähnlich hohe Wirksamkeit von Cemiplimab vorliegen. Zudem haben Sie darauf hingewiesen, dass durch Cemiplimab das Therapiespektrum auf Patienten im Stadium IIIB oder C erweitert werde, bei denen eine definitive Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden könne. Vielleicht können Sie uns diesbezüglich Hinweise zum Stellenwert von Cemiplimab in der heutigen Versorgungsrealität geben, damit wird das entsprechend einordnen können. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hoffe, dass das jetzt gut funktioniert. – Ich glaube, wir haben zum einen die gute Situation, dass die Ergebnisse von Cemiplimab das bestätigen, was wir vorher für die Immuncheckpoint-Inhibitoren mit anderen Arzneimitteln gesehen haben. Es handelt sich bezüglich der Wirksamkeit offensichtlich um einen Substanzklasseneffekt, und das ist für uns von hoher Bedeutung, damit wir nachträglich nicht sehen, dass es eine Selektion von Patienten gibt, sondern diese Arzneimittel schaffen diesen Effekt.

Ein kurzer Punkt noch zur Nutzenbewertung: Wir haben schon mehrmals darauf hingewiesen, dass wir bei Patienten mit sehr hoher Expression von PD-L1 durchaus eine Gruppe von Patienten sehen, die zusätzlich Chemotherapie braucht. Es wird immer wieder bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert, aber bei Patienten mit so aggressiven Verläufen haben wir die Sorge, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren etwas zu langsam wirken. Deshalb gehört für uns unbedingt zum klinischen Standard, dass der Kliniker je nach Verlauf entscheidet, ob er einen der zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren allein oder die Kombinationstherapie gibt.

Zu den Punkten, die Sie genannt haben: Es gibt in diesem Verfahren kleine Besonderheiten. Eine Besonderheit ist die sehr hohe Wirksamkeit von Cemiplimab, auch bezüglich der Überlebenszeit, obwohl es ein hohes Crossover gab. Das liegt sicher ein wenig an den Ländern, in denen das durchgeführt wurde, in denen andere Präparate zu dem Zeitpunkt der Studie vielleicht noch nicht zur Verfügung standen, aber es ist bemerkenswert, dass in der Erstlinientherapie eingesetztes Cemiplimab offensichtlich diese hohe Wirksamkeit hat, auch in der Randomisierung, obwohl es später im Kontrollarm auch noch eingesetzt werden konnte. Das heißt, man holt den Effekt der Erstlinientherapie nicht auf, indem man es später nach drei, sechs oder acht Monaten einsetzt, wenn die Standardchemotherapie nicht mehr gewirkt hat. Das ist für uns eine sehr wichtige Bestätigung, zu sagen: Ja, ihr müsst es, wenn ihr es einsetzt, in der Erstlinientherapie einsetzen. Das ist nicht komplett wieder aufzuholen. Das ist ein

indirekter Schluss aus dieser Studie, aber ich glaube, das ist sehr wichtig und zeigt, dass es wirklich eine Erstlinientherapie ist.

Zu dem Punkt, den Sie gerade genannt haben: Ja, es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, die zusätzlich eingeschlossen wurde, nämlich nicht nur metastasiert, sondern lokal fortgeschritten, die für eine Chemotherapie geeignet waren. Da ist Cemiplimab als Therapie jetzt mit eingeschlossen. Das erweitert das Spektrum um ein relevantes Spektrum. Ganz wichtig für uns ist, dass solche Entscheidungen in interdisziplinären Tumorboards gefällt werden müssen. Es darf nicht der Eindruck entstehen, dass jetzt eine optimale Lokalthherapie out wäre, sondern das ist weiterhin die beste kurative Chance. Aber für die, die da nicht mehr hineinfallen – das müssen Tumorboards entscheiden –, gibt es jetzt eine Option für Cemiplimab und Radiochemotherapie, um auch dieser Gruppe eine bessere Prognose zu geben. Das wäre vielleicht ein guter Zeitpunkt, auf die schon nickenden Kollegen zu verweisen, die in den Tumorboards genau diese Entscheidung mittragen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe die nickenden Kollegen auch gesehen. – Herr Griesinger und Herr Huber, bitte schön, zur Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann nur bestätigen, was Herr Wörmann gesagt hat. Es gibt die IIIB- und -C-Patienten, die nicht bestrahlbar sind. Das ist eine interdisziplinäre Entscheidung im Tumorboard. Das sind insbesondere Patienten, bei denen das Strahlenfeld so groß ist, dass es mit der Lungenfunktion nicht funktioniert. Das sind T4-Patienten mit multiplen Tumoren in verschiedenen Lappen. Da ist es, glaube ich, sehr gut nachvollziehbar. Es gibt aber auch lungenfunktionelle Einschränkungen. Wir wissen nicht genau, wie viele Patienten im Stadium III nicht definitiv radiochemotherapiefähig sind, aber es sind sicherlich mindestens zwischen 10 und 20 Prozent dieser Patienten, die dann einer palliativen Therapie zugeführt werden müssen. Insofern ist das ein signifikantes, wie wir immer so gern sagen, unmet medical need. Insofern ist es durch die Zulassung von Cemiplimab eine therapeutische Erweiterung.

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

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich sehe es auch so. Wir haben keine direkten Vergleiche zwischen den drei Substanzen, aber es ist, denke ich, klar, dass Cemiplimab trotz der hohen Crossover-Rate einen sehr deutlichen Effekt hat. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist, dass wir das Spektrum der Patienten erweitern, die, wenn keine optimale Lokalthherapie möglich ist, eine Monoimmuntherapie bekommen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Jetzt habe ich als erste Fragestellerin Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Hecken. – Sie haben sich eben über die Vorteile ausgelassen, die Cemiplimab gegenüber der platinbasierten Kombinationschemotherapie beim OS usw. hat, was auch die Studie dargestellt hat. Der pharmazeutische Unternehmer hat, weil die Vergleichstherapie nicht mehr die platinbasierte Kombinationschemotherapie ist, drei verschiedene indirekte Vergleiche vorgelegt. Weil das ein Hauptkritikpunkt des IQWiG war, wollte ich bezüglich der Verteilung der Cis- und Carboplatinkomponente nachfragen bzw. dass in der Studie KEYNOTE 042 ohnehin nur Carboplatin im Komparatorarm eingesetzt wurde. Wie schätzen Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung die Nebenwirkungen von Cis- und Carboplatin im Vergleich ein? Das ist meine Frage. Ich weiß, es gibt dazu ein Cochrane Review, in dem aber nur gesagt wird: ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Welche Rolle spielen diese Nebenwirkungen bei der Entscheidung der Patienten für eine der beiden Platinoptionen? Die dritte Frage wäre: Wie schätzen Sie die Anteile von Cis- und Carboplatin in der Versorgung ein, weil auch diese Anteile ein Thema bei den indirekten Vergleichen waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer von den Klinikern möchte antworten? – Herr Professor Griesinger, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Dieser Cisplatin- und Carboplatinstreit ist, glaube ich, ein wenig historisch zu sehen, als wir noch keine Kombinationstherapien, auch mit Immuncheckpointinhibitor, hatten. Es gibt eine Metaanalyse, die zeigt bei den Adenokarzinomen und den sogenannten Drittgenerationschemotherapeutika, nicht TKIs, sondern Chemotherapeutika – das ist jetzt 20 Jahre her – einen kleinen Vorteil. Wenn wir ins CRISP-Register schauen, dann bekommen 75 Prozent der Patienten in der klinischen Versorgung Carboplatin. Es gibt eigentlich keinen wirklich substantiierten Effekt in der Verbesserung von Cisplatin gegenüber Carboplatin in Kombination mit den Immuncheckpointinhibitoren. Da gibt es manchmal Hazard Ratios, die ein wenig zugunsten von Cisplatin sind, die aber mit großer Wahrscheinlichkeit der Tatsache geschuldet sind, dass die besseren Patienten oder die besseren ECOG tatsächlich Cisplatin bekommen.

Betreffs der Nebenwirkungen ist es ganz klar so, dass das Cisplatin sicherlich die deutlich höheren Nebenwirkungen hat, was Übelkeit, Erbrechen und die Polyneuropathie sowie die Niereninsuffizienz angeht. Also, um die Frage noch einmal zu beantworten: In der Versorgung ist das Carboplatin sicherlich ein ganz wesentliches Medikament. Das ist, glaube ich, bei den verschiedenen G-BA-Anhörungen immer wieder deutlich geworden. Ich glaube nicht, dass es einen erheblichen Vorteil von Cisplatin gegenüber dem Carboplatin gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Jetzt ergänzend oder weiterführend Professor Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Die Diskussion Cisplatin/Carboplatin stammt definitiv aus einer Zeit, als wir keine zielgerichtete Therapie und keine Immuntherapie eingesetzt haben. Es ist in den neuen Kombinationen nicht mehr weiter untersucht worden. Aus den alten Daten ist es so, dass es bei Cisplatin bei den Patienten, die cisplatinfähig sind, vermutlich etwas bessere Effekte gibt, aber man muss ganz klar sagen: Wir haben immer Patienten nach Bedarf, nach Verträglichkeit, nach Alter ausgesucht. Das heißt, wir können das nicht einfach auf die Immuntherapiesituation übertragen. Im Alltag dürfte die Effektivität in etwa gleich sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Im Wesentlichen ist es beantwortet. Ich wollte nur noch mal nachfragen, weil Sie zwischendurch auf die möglicherweise etwas höhere Wirksamkeit von Cisplatin hingewiesen haben, dieses Cochrane-Review von de Castria, aufgrund dessen wir auch unsere Offlabel-Use-Richtlinien entsprechend überarbeitet haben. Das weist beim Gesamtüberleben auf eine Hazard Ratio von 1,0 hin. Ich wollte fragen, ob Sie vielleicht dazu noch etwas sagen könnten. Im Wesentlichen habe ich mitgenommen, dass es gleichwertig ist, aber mit einer gewissen Bevorzugung von Patienten für Cisplatin, die einen sehr guten ECOG haben, sehr gesund sind. Ist das auch vor dem Hintergrund noch so, oder spielt das in der Praxis jetzt keine Rolle mehr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir gehen zurzeit von gleicher Wirksamkeit aus, so haben wir die Leitlinien formuliert. Man muss dazu sagen, es gibt Leute, die sich seit sehr vielen Jahren mit dem Lungenkarzinom auskennen, die Cisplatin gut managen können. Herr Griesinger hat darauf hingewiesen, welche unterschiedlichen Nebenwirkungen es gibt. Je länger die Patienten heute leben, umso kritischer wird eine Cisplatin-induzierte Polyneuropathie. Wenn man nur kurz lebt, ist das nicht so kritisch gewesen. Das ist nicht defätistisch und negativ gemeint, aber es ist glücklicherweise so. Wir haben ein Plateau bei diesen Langzeitüberlebenden, und natürlich ist dann eine Polyneuropathie kritisch. Ein kleiner wichtiger Punkt ist noch, dass relativ viele Patienten kardial vorerkrankt sind. Wir brauchen bei Cisplatin deutlich mehr Flüssigkeit. Das heißt, wir haben obendrein ein Problem mit Flüssigkeitsüberbelastung, was die Möglichkeiten einschränkt. Die Zahlen aus dem CRISP-Register sind die Abstimmung mit den Füßen. Wenn 75 Prozent der Verordner jetzt Carboplatin einsetzen, dann ist das ein hoch versorgungsrelevantes Thema, und die Leitlinien

unterstützen, dass dieser Austausch legitim und evidenzbasiert ist, wie Sie es gerade zitiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe gesehen, Herr Griesinger hat genickt, Herr Huber auch, okay. – Dann Frau Müller: Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, recht herzlichen Dank. Das war es noch mal ganz kurz zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau Wieseler vom IQWiG, danach Herrn Hastedt vom GKV-SV. Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde gern auf den zweiten kritischen Punkt in dem Dossier zurückkommen, den Sie schon angesprochen haben, Herr Rikeit. Dabei geht es um die Durchführung des indirekten Vergleichs. Sie haben richtig beschrieben, dass Sie auf der einen Seite des indirekten Vergleichs die Cemiplimab-Studie haben, auf der anderen Seite zwei Studien mit Pembrolizumab im Vergleich zur cisplatinbasierten Therapie. Eine Studie davon, die KEYNOTE 024, schließen Sie in der Gesamtpopulation ein, die KEYNOTE 042 schließen Sie wegen der Datenverfügbarkeit in zwei Teilpopulationen ein, nämlich die plattenepitheliale und die nicht-plattenepitheliale Histologie.

Nun haben Sie an verschiedenen Stellen argumentiert – und das ist aus den Daten nachvollziehbar –, dass die Histologie kein wesentlicher Effektmodifikator ist. In einer solchen Situation, wenn Sie also auf dem Vergleichsarm eigentlich drei Populationen haben, ist es ein absoluter Standard, dass Sie die zunächst einmal metaanalytisch zusammenfassen und mit diesem gemeinsamen Schätzer, so er denn homogen ist, in den indirekten Vergleich gehen. Das haben Sie nicht gemacht; das ist für uns nach wie vor nicht nachvollziehbar. In dieser Metaanalyse hätten Sie gegebenenfalls auftretende Heterogenitäten beschreiben können; darüber wissen wir jetzt nichts. Dass Sie drei einzelne indirekte Vergleiche vorlegen, anstatt eine Metaanalyse und dann einen indirekten Vergleich zu machen, entspricht aus unserer Sicht nicht dem Standard. Vielleicht könnten Sie das noch mal begründen, um das für uns besser nachvollziehbar zu machen. Im Anschluss hätte ich noch eine Frage zu der Ergebnisinterpretation, die Sie aus Ihren Analysen vornehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Wir sind auf Telefon umgestiegen; ich hoffe, es ist gut zu hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das geht sehr gut.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das übernimmt von unserer Seite Herr Hahn.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Guten Tag! Wir haben in der Tat einen Ansatz gewählt, der nicht dem im Allgemeinen vom IQWiG bevorzugten Vorgehen entspricht. Anstelle die Daten zu Pembrolizumab zuerst metaanalytisch zusammenzufassen und dann einen indirekten Vergleich durchzuführen, haben wir drei einzelne indirekte Vergleiche durchgeführt und später in einer Gesamtschau betrachtet. Im Folgenden möchte ich kurz darlegen, warum es sich dennoch um ein valides Vorgehen handelt, das in diesem Fall zu keiner geringeren Evidenz führt.

Unser Ziel war es, die Power der Analysen der drei Studien nicht zu reduzieren und das Verzerrungspotenzial der Analysen gering zu halten. Dabei haben wir mit den best verfügbaren Daten der KEYNOTE-Studien gearbeitet. Diese sind für die KEYNOTE 042 nur nach Histologie unterteilt und für die KEYNOTE 024 für die Gesamtpopulation aus dem ehemaligen Nutzenbewertungsverfahren vorliegend. Wir haben nun versucht, eine unnötige Anpassung der Studienpopulation und so Verzerrungspotenzial zu vermeiden, indem wir nicht rückwirkend die beiden extra getrennten Teile der KEYNOTE 042 wieder zusammengefügt haben, um so eine – ich sage einmal – zweifach verzerrte Analyse zu verhindern, weil unserer Ansicht nach diese rückwirkende Zusammenführung der Daten die Analyse wieder einem Verzerrungspotential unterworfen hätte; dass es also die Unsicherheit erhöht, die Aussagekraft verringert hätte, was möglicherweise den Powergewinn, den man durch eine Metaanalyse hat, wieder aufheben würde. Insofern haben wir uns gegen eine solche

Metaanalyse entschieden und die indirekten Vergleiche einzeln durchgeführt und somit eine Analyse vorgelegt, die unserer Meinung nach als methodisch adäquat anzusehen ist und in diesem Fall bei der Datenlage zu keinem Evidenzverlust führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hahn. – Jetzt sehe ich, Frau Müller hat eine Nachfrage dazu; dann würde ich wieder an Frau Wieseler zurückgeben. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich kann immer noch nicht so ganz verstehen, warum Sie einen Verlust der Power durch eine Metaanalyse – das macht eine Metaanalyse üblicherweise gerade nicht, sondern sie erhöht die Power – und ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sehen. Ich habe das aus Ihrer Stellungnahme nicht nachvollziehen können und ehrlich gesagt immer noch nicht ganz verstanden. Dass es dann notwendig ist, in gewisser Weise zuzuschneiden, ist klar, aber warum das das Verzerrungspotenzial erhöht, habe ich nicht verstanden. Was ich auch auffällig fand: Sie haben einen Vorteil in den drei getrennten Analysen nur bei der Safety, bei den SUEs und nur bei der nicht-plattenepithelialen Histologie aus der 042-Studie, wo Sie die getrennte Auswertung vorgelegt haben, weil die Daten so vorlagen, in den Dossiers gezeigt. Das wäre doch gerade etwas, was dann auch – – Das wirft Fragen auf. Einerseits wird argumentiert, es gibt keine Unterschiede nach der Histologie, und jetzt sagen Sie, Sie würden einen Powerverlust haben. Aber wie erklären Sie sich dann, dass dieser einzige Vorteil nur in der Subgruppe der nicht-plattenepithelialen Histologie aufgetreten ist, was das Carboplatin betrifft, und nicht in der 024er-Studie und nicht in der plattenepithelialen Subgruppe bei dem Vergleich mit der 042er-Studie? Ich kann das logisch nicht so ganz nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu von Sanofi Stellung nehmen? – Herr Hahn wieder?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Hahn versucht es noch mal.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Ja, gerne. – Was den Vorteil angeht, der nur bei der Teilpopulation zu sehen ist: Es ist durchaus so, dass wir auch die positive Tendenz in den anderen indirekten Vergleichen gesehen haben. Insofern ist es schwierig, das auf die Gesamtaussage zu übertragen, wenn wir diese Vergleiche gemeinsam betrachten. Weil es schwierig ist, zu quantifizieren, wo wir einen erheblichen Vorteil in einer Teilpopulation haben, haben wir das als einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zusammengefasst.

Was die andere Frage bezüglich des Verzerrungspotentials betrifft: Wir haben die Gefahr gesehen – – Die verzerrten Daten der 042, die zugeschnitten und getrennt vorliegen, rückwirkend zusammenzufügen, hat unserer Meinung nicht einen Evidenzgewinn zur Folge, sondern birgt die Gefahr, dass das noch mal verzerrt wird, und dann würden wir stark verzerrte Daten der einen Studie mit unverzerrten Daten der anderen Studien zusammenfügen. Wir haben dort nicht gesehen, wie das zu einem Evidenzgewinn in der Gesamtanalyse beitragen würde, haben also befürchtet, dass dies die Powergewinne, die die Metaanalyse bringen könnte, wieder aufhebt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hahn. – Zurück an Frau Wieseler; die sicher auch noch mal nachfragen wird.

Frau Dr. Wieseler: Ja, vielen Dank. – Ich glaube, Herr Hahn hat jetzt verschiedene Versuche gemacht, das zu erklären. Ich kann Frau Müller nur zustimmen, dass diese Argumente für uns in keiner Art und Weise nachvollziehbar sind. Wenn zwei Teilpopulationen einer Studie, die aus damals berechtigten Gründen getrennt worden sind, jetzt wieder metaanalytisch zusammengeführt werden, sehen wir keine Erhöhung des Verzerrungspotentials. Auch die Zusammenführung mit der Gesamtpopulation aus der 024 führt aus unserer Sicht in keiner Art und Weise zur Erhöhung der Verzerrung. Was wir gewinnen, ist Power, und das ist der Sinn dieser Metaanalyse. Deshalb halten wir das für notwendig. Ich meine, wenn wir direkte Vergleiche haben und uns da drei Studien vorliegen, dann schauen die auch nicht die drei Studien getrennt an – und schon gar nicht, wenn wir nur in einer Studie ein positives Ergebnis finden, leiten wir insgesamt einen Zusatznutzen ab. Also, dieser methodische Ansatz der getrennten indirekten Vergleiche für diese drei Patientengruppen ist für uns methodisch überhaupt nicht nachvollziehbar.

Ich würde zu meiner zweiten Frage kommen. Dabei geht es um die Interpretation der Ergebnisse. Sie haben also drei getrennte Auswertungen mit drei getrennten Ergebnissen und finden Ihren positiven Effekt nur in einer dieser drei Analysen, leiten aber nichtsdestotrotz – und zwar nur in der Subgruppe der nicht-plattenepithelialen Histologie – einen Zusatznutzen für die Gesamtheit der Population ab. Auch das ist für uns methodisch überhaupt nicht nachvollziehbar und eine selektive Interpretation dieser Daten, die wir für nicht adäquat halten. Vielleicht können Sie noch einmal begründen, warum Sie das für angemessen halten und warum Sie nicht stattdessen zum Beispiel das Ergebnis des indirekten Vergleichs aus der 024, in der die Gesamtpopulation ist und wo es keine Unterschiede gibt, für die Bewertung des Zusatznutzens heranziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Ich würde zunächst dem pU die Möglichkeit geben, zu antworten. Dann hatte sich in dieser Diskussion auch Herr Professor Huber gemeldet. Ihm würde ich das Wort geben, bevor wir zu Herrn Hastedt weitergehen. Also, zunächst der pU. Wer macht das? – Herr Hahn, bitte.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Wir haben es jetzt schon dreimal wiederholt: Es wird so gesehen, dass diese Unterteilung mit plattenepithelialen Teilgruppen, wie in der Publikation gezeigt, nicht als relevant angesehen wird. Deshalb haben wir diese als Gesamtanalyse wieder zusammengefasst und diese Trennung bei der Zusammenführung der Ergebnisse nicht noch einmal einzeln betrachtet und hervorgehoben und, wie eben gesagt, in einem Vergleich einen erheblichen Vorteil gesehen und in dem anderen die positive Tendenz und somit eine Gesamtsicht zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Huber, bitte. Dann würde ich zu Ihnen zurückkommen, Frau Wieseler, ob Sie noch einen vierten Versuch machen wollen. – Herr Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich will jetzt nicht methodisch Stellung nehmen, aber darauf hinweisen, dass es Unterschiede zwischen den Histologien geben kann. Wir haben zum Beispiel in der Rezidivtherapie sehr wohl die Unterschiede zwischen Nivolumab/Pembrolizumab usw., und wir haben auch in der Erstlinie Hinweise darauf, dass die Histologie eine Rolle spielen kann. Insofern würde ich darum bitten, das in der Gesamtdiskussion zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Dann gehe ich zurück zu Frau Wieseler. Frau Wieseler?

Frau Dr. Wieseler: Wie gesagt, das Ganze kann man methodisch adäquat adressieren, indem man die Studien in einer Metaanalyse zusammenfasst und dann die Heterogenität untersucht. Das würde sichtbar, wenn man das metaanalytisch macht. Damit müsste man adäquat umgehen. Frau Müller hat zum Beispiel auf die sehr abweichenden Ergebnisse in dieser einen Teilpopulation im Vergleich zu den anderen beiden Vergleichen hingewiesen. Das müsste man sich im Detail anschauen. Was man aus unserer Sicht nach wie vor nicht machen kann, ist, das überhaupt nicht metaanalytisch zu betrachten, aber trotzdem aus dieser einen Teilpopulation insgesamt abzuleiten, dass es in der Gesamtgruppe einen Zusatznutzen gebe. Das ist aus unserer Sicht nach wie vor methodisch nicht adäquat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Müller zur Histologie, und dann kommt endlich Herr Hastedt.

Frau Dr. Müller: Tut mir leid; nur eine kurze Nachfrage an Herrn Professor Huber, vielen Dank. – Ich habe das jetzt so verstanden, dass Sie sich mit den möglichen Unterschieden in der Wirksamkeit eher auf die Checkpointinhibitoren bezogen haben. Oder haben Sie das bei der Histologie nach Plattenepithel tatsächlich auf die Platindrittgenerationschemotherapie-kombination bezogen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich habe mich primär auf die Immuncheckpoint-Inhibition bezogen, aber wenn Sie nachfragen: Die Unterschiede zum Beispiel Cisplatin/Carboplatin in der Chemotherapie sind vermutlich auch histologieabhängig.

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. – Also, ich nehme es jetzt mal mit „vermutlich“ mit, aber gut. Wir haben es schon diskutiert.

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

Herr Dr. Hastedt: Guten Morgen! Die zentralen Punkte wurden, glaube ich, schon alle angesprochen und diskutiert. Deshalb von uns nur noch eine kurze Frage an die Kliniker zu einem anderen Aspekt, unabhängig von der Frage des indirekten Vergleichs. Cemiplimab wurde in der Studie bei circa 16 Prozent der Patientinnen und Patienten auch nach Krankheitsprogression weitergegeben, dann in Kombination mit Platin für vier Zyklen und anschließend für bis zu weitere 108 Wochen. Es ist so, dass derzeit keine Leitlinie so eine Checkpointinhibitor-Retherapie oder eine Therapie über den Progress hinaus empfiehlt. In der Fachinfo ist dieses Vorgehen auch nicht vorgesehen. Vielleicht könnten Sie eine kurze Einschätzung dazu geben, wie Sie dieses Vorgehen in der Studie bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hastedt. – Herr Professor Griesinger hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das ist einer der Punkte, weshalb ich persönlich – ich glaube, der eine oder andere Kliniker auch, der es einsetzt – besonders stark und mit großem Interesse auf diese Studie schaue; denn die Firma hat die Studie so aufgelegt, dass das, was wir teilweise in der Klinik machen, nämlich Treatment beyond progression – – Wir wissen, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinie wirken, sie wirken auch in der Zweitlinie. Es gibt jetzt auch Daten, dass bei einer akquirierten Resistenz die Hinzunahme einer Chemotherapie bei Fortsetzung des Immuncheckpoint-Inhibitors auch einen Effekt bringt, dass das ein probates Mittel ist. Wir machen das sehr häufig, zum Beispiel bei isolierter Progression. Wir lassen den Checkpointinhibitor einfach drin und setzen zum Beispiel Strahlentherapie dazu und sehen dann teilweise doch erstaunliche Effekte, wie lange die Patienten vom Immuncheckpoint-Inhibitor profitieren. Ich persönlich – und ich denke, alle anderen auch – nehme mit Bedauern wahr, dass die Daten betreffs der Treatment beyond progression und Hinzunahme der Chemotherapie bisher nicht publiziert worden sind. Die sind vermutlich noch nicht reif genug, aber das ist sicherlich ein ganz interessanter Punkt in dieser Studie. Die Applikation des Cemiplimab ist besonders interessant für uns Kliniker. Es ist bedauerndswert, dass das im Label leider nicht drin, aber vermutlich der Tatsache geschuldet ist, dass es hierzu noch keine Daten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Gibt es Ergänzungen aus Ihrer Sicht, Herr Huber oder Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht von meiner Seite aus ganz kurz: Ich weiß, dass das ein sensibler Punkt für die Krankenkassen ist. Der Punkt ist: Treatment beyond progression heißt nicht, dass der Patient wieder auf dem Niveau der Erstmanifestation ist, sondern es sind Patienten, die oft dramatisch gut angesprochen und dann noch 10 Prozent Tumormasse haben. Wenn die wieder auf 20 Prozent hochgehen, ist es immer noch viel besser, als sie vorher waren, fast asymptomatisch; aber die Bilder zeigen eben einen leichten Progress. Das sind die Patienten, bei denen man nicht einfach die ganze Therapie wegwerfen möchte. Das heißt, es ist besonders beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom die klinische Realität, dass Patienten oft, wenn sie eine sehr gute Remission und einen leichten Progress haben, immer noch viel besser dabei sind als vorher. Das sind die Patienten, die sich für eine Fortsetzung der Therapie qualifizieren. Ich wollte nur dafür werben, warum wir uns so verhalten, obwohl es den Kassen schwerfällt, das formal so nachzuvollziehen. Das ist nicht als Vorwurf gemeint, Herr Hastedt.

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

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ja, die Tatsache, dass es nicht in den Leitlinien steht, liegt daran, dass wir die Daten in den bisherigen Zulassungsstudien nicht haben. Es gibt jetzt die Chance, mit Cemiplimab diese Daten zu bekommen, sodass wir dazu dann auch besser Stellung nehmen können.

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

Herr Dr. Hastedt: Danke. Ich hätte keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. Gibt es sonst noch Fragen? – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. – Doch, Herr Köhler. Ihn sehe ich bei mir im Chat nicht, aber Herr Köhler, Patientenvertretung.

Herr Dr. Köhler: Ich habe eine Frage zur Nebenwirkung Hepatitis und Nebenniereninsuffizienz. Wie werden die hier erklärt, und wie häufig waren sie? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. Wer möchte darauf antworten? – Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Wir schauen kurz in die Daten. Herr Hahn sucht schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann hat sich gemeldet. Dann nehme ich Herrn Wörmann vor, und danach kommen Sie wieder dran. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe nur einen allgemeinen Kommentar. Endokrine Insuffizienz aufgrund von Autoimmunmechanismen ist ein üblicher Mechanismus bei Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das war damals die initiale Diskussion mit Ipilimumab mit der Hypophyseninsuffizienz, was auf einem solchen Mechanismus beruht. Das kann auch die Nebenniere betreffen. Das ist dann zwar selten, aber hier offensichtlich etwas häufiger aufgefallen. Autoimmunhepatitis ist auch eine Nebenwirkung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die wir sorgfältig beobachten, oft sehen, dass Transaminasen dabei ansteigen, wir aber trotzdem meistens weiter therapieren können. Für uns ist es kein Cemiplimab-spezifischer Nebenwirkungsmechanismus, sondern es ist ein substanzklassenspezifischer Mechanismus, den wir sonst auch in seltenen Zahlen sehen, der auch in unseren Leitlinien für das Nebenwirkungsmanagement auftaucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch eine Nachfrage, Herr Köhler, dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, die haben dann wahrscheinlich die Zahlen.

Herr Dr. Köhler: Bei dem Mechanismus ist es klar. Nur: Wie ist es bei dieser Substanz im Vergleich zu den anderen? Das wäre meine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? haben Sie die Zahlen gefunden?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Rikeit hat die Zahlen gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann möge er sie uns kundtun.

Herr Dr. Rikeit (Sanofi-Aventis): Ich habe bei meiner schnellen Recherche in der Liste die Zahlen für die Hepatitis gefunden. Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen liegen wir bei 0,3 Prozent bei allen Daten. – Das kann ich jetzt ad hoc mit den anderen Produkten, den anderen Studien und mit anderen Wirkstoffen nicht vergleichen. Vielleicht können die Kliniker einspringen, wie das im Vergleich zu den sonstigen Erwartungen abschneidet.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): In der Diskussion der Daten und im klinischen Alltag sehen wir keine Differenzierung der Nebenwirkung zwischen den PD-1-Inhibitoren. Die einzigen, die vielleicht etwas weniger pulmonale Toxizität haben könnten, das ist aber auch noch nicht belegt, sind die PD-L1-Inhibitoren. Aber betreffs der endokrinen und der hepatischen Toxizität sehen wir zumindest auf klinischer Seite keine Differenzierung.

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

Herr Dr. Köhler: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich möchte vielleicht noch kurz einen Kommentar machen, was ich in der Studie ganz interessant fand. Ich weiß nicht genau, ob es beim ASCO oder ESMO vorgestellt wurde. Das war das Ansprechen der zerebralen Metastasen. Das ist auch bei den wildtypischen Patienten ein erheblicher Punkt. Nur der war im Vergleich zur Chemotherapie deutlich besser. – Das nur als kleiner Hinweis. Wir haben hier auch systematische Daten für das zerebrale Ansprechen durch die Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diesen Kommentar, Herr Professor Griesinger. Gibt es dazu Kommentare oder weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, bevor wir uns in zehn Minuten wieder treffen, um das nächste Anwendungsgebiet zu diskutieren. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Sehr gerne. – Vielen Dank für die Gelegenheit dieser Erörterung. Wir haben diskutiert und gesagt, dass Cemiplimab in diesem Anwendungsgebiet eine sehr wichtige neue Substanz ist und eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt hat und somit das Therapiespektrum erweitert, dass die vorliegende Studie sehr gute Ergebnisse gezeigt hat und – das haben wir auch ausführlich erörtert – dass das methodische Vorgehen aus unserer Sicht nach wie vor dazu geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten. Herr Hahn hat das noch mal sehr umfassend erklärt. Aus unserer Sicht sollten diese drei indirekten Vergleiche nach Bucher als adäquates Vorgehen bewertet und als Basis für die Ableitung eines Zusatznutzens anerkannt werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese kurze Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt oder Fragen beantwortet haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Das, was diskutiert worden ist, wird selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen. Wir unterbrechen die Sitzung und fahren in elf Minuten fort, dann mit dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinom. Bis gleich. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:49 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2020-B-237 Cemiplimab (NSCLC)

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

Cemiplimab

[zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC]

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“

- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden EGFR-, ALK- oder ROS1-Mutationen wurden nicht berücksichtigt.

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

Nicht angezeigt.

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

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

- Atezolizumab: Beschlüsse vom 02.04.2020 und 16.03.2018
- Pembrolizumab: Beschlüsse vom 19.09.2019, 03.08.2017 und 02.02.2017
- Durvalumab: Beschluss vom 04.04.2019
- Dabrafenib/Trametinib: Beschlüsse vom 19.10.2017
- Necitumumab: Beschluss vom 15.09.2016
- Nivolumab: Beschlüsse vom 04.02.2016 und 20.10.2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 01.09.2016
- Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015

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

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

Cemiplimab

[zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel: Cemiplimab L01XC33 LIBTAYO®	<u>Anwendungsgebiet:</u> LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC.
Chemotherapien:	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. [...]

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.
Etoposid L01CB01 Riboposid®	Kombinationstherapie folgender Malignome: [...] – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
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. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: [...] - nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine®	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).

L01CA04 generisch	
Proteinkinase-Inhibitoren:	
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.
Nintedanib L01XE31 Vargatef®	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.
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:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden. 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.
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positivem Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtplattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positivem Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

	<p>KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab- Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.</p>
<p>Bevacizumab L01XC07 Avastin®</p>	<p>Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.</p>
<p>Necitumumab L01XC22 Portazza</p>	<p>Portazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.</p>
<p>Durvalumab L01XC28 Imfinzi®</p>	<p>IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in \geq 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.</p>
<p>Ramucirumab L01XC21 Cyramza®</p>	<p>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.</p> <p>Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-237 (Cemiplimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 2. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews	18
3.3 Systematische Reviews.....	21
3.4 Leitlinien.....	57
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	95
Referenzen	97
Anhang	102

Abkürzungsverzeichnis

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

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

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

1 Indikation

zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.

2 Systematische Recherche

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

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

Die Recherchen ergaben insgesamt 1757 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 55 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2020 [14].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Pembrolizumab als Monotherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

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

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2020 [13].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [24]

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pembrolizumab als Monotherapie

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2019 [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 19. September 2019 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (platteneithelial), Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel).

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Pembrolizumab als Monotherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [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 4. April 2019 – Duravalumab.

Anwendungsgebiet

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [12].

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 01. August 2020.

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

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

b) Behandlungsziel: palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

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

- Alectinib
- Erlotinib
- Gefitinib
- Osimertinib
- Ceritinib
- Crizotinib
- Nintedanib
- Atezolizumab
- Bevacizumab
- Necitumumab
- Nivolumab
- Ramucirumab
- Pembrolizumab

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

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Monotherapie

G-BA, 2018 [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 16. März 2018 – Atezolizumab.

Anwendungsgebiet

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) 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 %))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) 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

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

G-BA, 2017 [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 - Dabrafenib (BRAF-V600 Mutation).

Anwendungsgebiet

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

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [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 3. August 2017 - Pembrolizumab.

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

oder

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

oder

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [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 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.

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [18].

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Necitumumab vom 15.09.2016.

Anwendungsgebiet

Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [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 4. Februar 2016 – Nivolumab.

Anwendungsgebiet

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

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

G-BA, 2016 [25].

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. Über den Zusatznutzen von Nivolumab bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie informiert der Beschluss zu Nivolumab vom 4. Februar 2016.]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige 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-SupportiveCare: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [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 18. Juni 2015 – Nintedanib.

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Vasconcellos VF et al., 2020 [49].

Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of carboplatin-based chemotherapy compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC.

To compare the QoL of people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.

Methodik

Population:

- People with pathologically confirmed NSCLC, with metastatic disease, or pleural or pericardial effusion (stage IIIB or IV)

Intervention/Komparator:

- Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine
- Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel
- Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel
- Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine
- Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan

Endpunkte:

- Overall survival, Health-related quality of life (HRQoL), One-year survival rate, Objective response rate, Drug toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

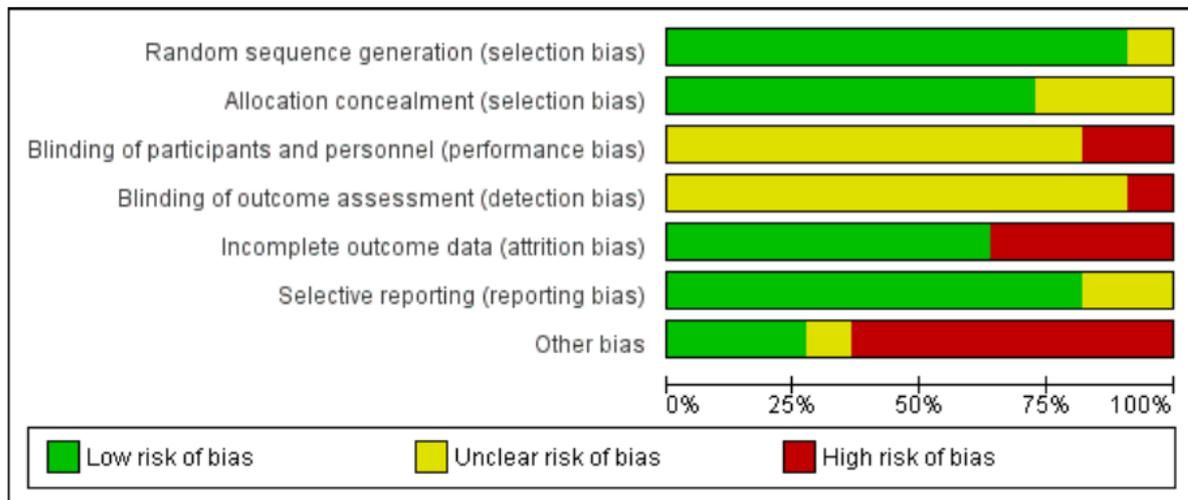
- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

Advanced NSCL patients treated with carboplatin or cisplatin doublet with third-generation chemotherapy drugs showed equivalent overall survival, one-year survival, and response rate. Regarding adverse events, carboplatin caused more thrombocytopenia, and cisplatin caused more nausea/vomiting. Therefore, in this palliative therapeutic intent, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile, patient's comorbidities and preferences.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population; keine Subgruppenanalysen zu Therapielinie oder Stadium

3.3 Systematische Reviews

Liu J et al., 2020 [35]

Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to compare these approved first-line treatments for advanced NSCLC

- non-squamous or squamous NSCLC was categorized for subgroup analysis

Methodik

Population:

- advanced non-small cell lung carcinoma patients

Intervention/Komparator:

- Pembrolizumab alone, or PC (pembrolizumab plus chemotherapy) or AC (atezolizumab plus chemotherapy), or ABC (atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy), or BC (bevacizumab plus chemotherapy), with chemotherapy alone, as first-line treatments for advanced NSCLC

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, the Cochrane Library and Medline, as well as abstracts from major conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (EMSO), the American Association for Cancer Research (AACR), and the World Conference on Lung Cancer (WCLC) were searched from inception until September 10, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten trials, involving 6,124 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Study characteristics.

Source	Histology	PD-L1 Expression	Treatment Regimen	Median ages (years)	mPFS (months)	mOS (months)	Median Follow-up Time (months)
KEYNOTE-021 ^{9,19}	Non-squamous	All	PC	62.50	13.00	NR	23.90
			Chemo	63.20	8.90	NR	23.90
KEYNOTE-024 ^{11,20}	Squamous and Non-squamous	≥50%	Pembro	64.50	10.30	30.00	25.20
			Chemo	66.00	6.00	14.20	25.20
KEYNOTE-042 ¹²	Squamous and Non-squamous	≥1%	Pembro	63.00	7.10	20.00	12.80
			Chemo	63.00	6.40	12.20	12.80
KEYNOTE-042 in China ²³	Squamous and Non-squamous	≥1%	Pembro	NR	NR	20.00	11.30
			Chemo	NR	NR	13.70	11.30
KEYNOTE-189 ¹⁰	Non-squamous	All	PC	65.00	8.80	NR	10.50
			Placebo+Chemo	63.50	4.90	11.30	10.50
KEYNOTE-407 ¹³	Squamous	All	PC	65.00	6.40	15.90	7.80
			Placebo+Chemo	65.00	4.80	11.30	7.80
IMpower-130 ¹⁴	Non-squamous	All	AC	64.00	7.00	18.60	18.50
			Chemo	65.00	5.50	13.90	18.80
IMpower-131 ^{17,21}	Squamous	All	AC	65.00	6.30	14.20	25.50
			Chemo	65.00	5.60	13.50	25.50
IMpower-132 ¹⁸	Non-squamous	All	AC	64.00	7.60	18.10	14.80
			Chemo	63.00	5.20	13.60	14.80
IMpower-150 ^{16,22}	Non-squamous	All	ABC	63.00	8.40	19.80	13.50
			AC	63.00	6.90	19.50	19.60
			BC	63.00	6.80	14.90	19.70

Abbreviation: Pembro: pembrolizumab; Chemo: chemotherapy; Placebo+Chemo: placebo plus chemotherapy; PC: pembrolizumab plus chemotherapy; AC: atezolizumab plus chemotherapy; ABC: atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy; BC: bevacizumab plus chemotherapy. NR: not reported; PFS: progression-free survival; OS: overall survival.

Qualität der Studien:

Table S1: Quality assessment: risk of bias according to Cochrane Collaboration's tool

Trial	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Other Source of bias
KEYNOTE-021 [6,16]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate (PFS, OS was not reported)	
KEYNOTE-024 [8,17]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 [9]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-042 in China [20]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate (ORR, PFS was not reported)	Data from the abstract and the presentation slides
KEYNOTE-189 [7]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
KEYNOTE-407 [10]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
IMpower-130 [11]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	
IMpower-131 [14,18]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate	Data from the abstract and the presentation slides
IMpower-132 [15]	Inadequate	Inadequate (Central Allocation)	Inadequate (Independent Radiologic Review)	Inadequate	Inadequate	Data from the abstract and the presentation slides
IMpower-150 [13,19]	Adequate	Adequate (Central Allocation)	Adequate (Independent Radiologic Review)	Adequate	Adequate	

Studienergebnisse:

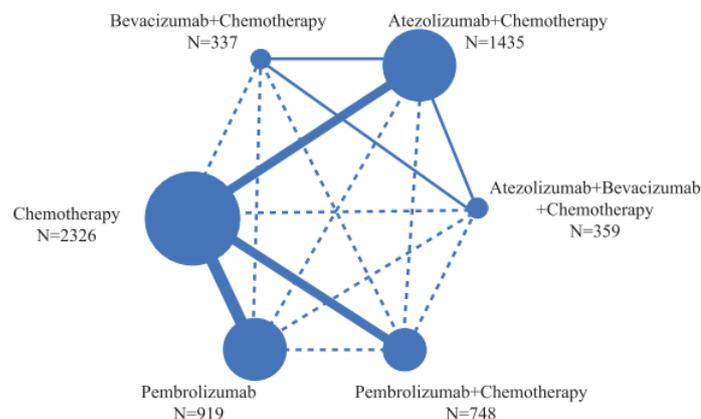


Figure 2. Network structure for all the included trials. Each circular node represents a treatment type. The circle size is proportional to the total number of patients. The width of lines is proportional to the number of studies performing head-to-head comparisons in the same study, and the dotted line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

- NMA for non-squamous NSCLC

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

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

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

- For PD-L1-intermediate patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on five trials.
- ORR-NMA was not analyzed for PD-L1-high patients analysis due to the missing AC connection. It was also not possible to analyze Pembrolizumab alone in this cohort due to the lack of PFS data.
- For PFS, ABC appears superior to PC, AC, and was significantly more effective than BC (HR 0.55, 95% CI 0.42–0.73) and chemotherapy alone (HR 0.48, 95% CI 0.31–0.76). AC (HR 0.69, 95% CI 0.54–0.89) and PC (HR 0.55, 95% CI 0.37–0.81) were significantly more effective than chemotherapy, although there was only a marginal improvement compared to BC (HR 0.79, 95% CI 0.61–1.00 for AC; HR 0.63, 95% CI 0.37–1.10 for PC). There were no significant differences among ABC, AC, and PC in terms of progression-free survival.
- For OS, PC appears superior to chemotherapy alone (HR 0.55, 95% CI 0.34–0.89). Although there was no significant difference when comparing ABC, AC, PC, pembrolizumab alone, BC, and chemotherapy.

PD-L1 < 1% cohort

- For PD-L1-low patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on three. ORR-NMA was not analyzed due to the missing AC connection, for the same reason as for the PD-L1-high expression analysis. Pembrolizumab alone was also not analyzed due to the lack of data.
- For PFS, ABC appears to provide a significant improvement compared with AC (HR 0.68, 95% CI 0.50–0.93), PC (HR 0.56, 95% CI 0.34–0.93), BC (HR 0.75, 95% CI 0.60–0.94) and chemotherapy alone (HR 0.42, 95% CI 0.29–0.61). AC (HR 0.62, 95% CI 0.50–0.75) performed significantly better than chemotherapy and appears superior to PC. Although PC appears inferior to BC while being superior to chemotherapy alone. BC was significantly more effective than chemotherapy alone (HR 0.56, 95% CI 0.42–0.75).

- PC appears superior to chemotherapy in terms of OS (HR 0.59, 95% CI 0.38–0.92). However, there was no significant difference among other interventions in terms of overall survival.
- NMA for squamous non-small cell lung cancer
 - For PD-L1-high patients with squamous NSCLC, the ORR NMA, PFS-NMA, and OS-NMA were both based on separate five trials.
 - For ORR: PC (OR 1.80, 95% CI 1.30–2.70) and Pembrolizumab alone (OR 1.30, 95% CI 1.10–1.60) performed significantly better than chemotherapy alone. PC and AC also appear superior to Pembrolizumab alone.
 - For PFS: PC was significantly more effective than Pembrolizumab alone (HR 0.53, 95% CI 0.33–0.84) and chemotherapy alone (HR 0.37, 95% CI 0.24–0.58). Pembrolizumab appears to provide a significant benefit compared to chemotherapy alone (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.84). AC on the other hand appears inferior to PC, yet superior to Pembrolizumab alone.
 - For OS: PC appears superior to Pembrolizumab alone. Both AC (HR 0.56, 95% CI 0.32–0.99) and Pembrolizumab alone (HR 0.67, 95% CI 0.57–0.80) performed significantly more effectively than chemotherapy alone.
 - For patients with intermediate PD-L1 expression, AC (HR 0.70, 95% CI 0.53–0.92) and PC (HR 0.56, 95% CI 0.39–0.80) were significantly more effective than chemotherapy in terms of PFS and PC appears significantly superior to both chemotherapy alone (HR 0.57, 95% CI 0.36–0.90) and AC in terms of overall survival. For PD-L1-negative patients, PC appears significantly superior to chemotherapy alone in terms of ORR (OR 1.50, 95% CI 1.20–2.10), PFS (HR 0.68, 95% CI 0.47–0.98) and OS (HR 0.61, 95% CI 0.38–0.98). There was no identifiable difference among the other regimens included.
- NMA for safety analysis
 - Patients with low grade and grade 3–5 AEs perhaps benefit more from PC and Pembrolizumab alone compared to BC (OR 0.95, 95% CI 0.91–0.99 for PC, OR 0.69, 95% CI 0.64–0.74 for Pembrolizumab alone for grade 1–5 AEs; OR 0.73, 95% CI 0.61–0.88 for PC, OR 0.33, 95% CI 0.26–0.42 for Pembrolizumab alone for grade 3–5 AEs). ABC and AC appear significantly less safe than PC with an OR 1.60 (95% CI 1.30–1.90 for grade 3–5 AEs for ABC) and an OR 1.20 (95% CI 1.10–1.30 for grade 3–5 AEs for AC). Pembrolizumab alone appears to be the safest intervention among the regimens analyzed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

sophisticated data. This additional knowledge will help to align specific combinations to specific patient groups, although of course, further research is required.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Wang, C. et al., 2020 [50] & Chen, Y. et al., 2019 [7] & Tun, A. M. et al., 2019 [48] & Cao, R. et al., 2019 [3]

Chen RL et al., 2019 [5]

The efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced squamous-cell lung cancer: a meta-analysis of 3112 patients.

Fragestellung

to conduct a meta-analysis of all eligible published studies to explore the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced squamous-cell lung cancer patients.

Methodik

Population:

- patients with advanced squamous NSCLC

Intervention/Komparator:

- chemotherapy or immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab or avelumab) alone or in combination

Endpunkte:

- OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and the Cochrane library to identify all eligible trials regarding NSCLC, from the inception to each database until 1 May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scoring system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies involving 3112 patients with advanced squamous-cell NSCLC
- 6 were conducted in first-line setting, whereas five were conducted with second or additional lines of therapy.

Charakteristika der Population:

Clinical trials	Study	Phase	Line	Treatment groups	Patients	Median follow-up	Overall survival		Progression-free survival		Quality assessment
							HR (95% CI)	HR (95% CI)			
Checkmate 017 [19]	Brahmer <i>et al.</i> (2015)	3	>1	Nivolumab vs docetaxel	272	11.0	0.5 (0.44–0.79)	0.62 (0.47–0.81)	3		
Checkmate 026 [22]	Carbone <i>et al.</i> (2017)	3	1	Nivolumab vs ICC	129	13.5	0.82 (0.54–1.24)	0.83 (0.54–1.26)	3		
Checkmate 078 [17]	Wu <i>et al.</i> (2018)	3	>1	Nivolumab vs docetaxel	200	10.4	0.61 (0.42–0.89)	0.61 (0.42–0.87)	3		
KEYNOTE 010 [18]	Herbst <i>et al.</i> (2016)	2/3	>1	Pembrolizumab vs docetaxel	222	13.1	0.74 (0.50–1.09)	0.86 (0.62–1.20)	3		
KEYNOTE 024 [26]	Reck <i>et al.</i> (2016)	3	1	Pembrolizumab vs ICC	56	11.2	NA	0.35 (0.17–0.71)	3		
KEYNOTE 042 [27]	Mok <i>et al.</i> (2019)	3	1	Pembrolizumab vs ICC	492	12.8	0.75 (0.6–0.93)	NA	3		
KEYNOTE 407 [20]	Paz-Ares <i>et al.</i> (2018)	3	>1	Pembrolizumab + ICC vs placebo + ICC	559	7.8	0.64 (0.49–0.85)	0.56 (0.45–0.70)	5		
OAK [16]	Rittmeyer <i>et al.</i> (2016)	3	>1	Atezolizumab vs docetaxel	222	21.0	0.73 (0.54–0.98)	NA	3		
POPLAR [21]	Fehrenbacher <i>et al.</i> (2016)	2	>1	Atezolizumab vs docetaxel	97	14.8	0.80 (0.49–1.30)	NA	3		
IMpower 131 [23]	Jotte <i>et al.</i> (2018)	3	1	Atezolizumab + CnP vs CnP	683	17.1	0.96 (0.78–1.18)	0.71 (0.60–0.85)	3		
JAVELIN LUNG 200 [15]	Barlesi <i>et al.</i> (2018)	3	>1	Avelumab vs docetaxel	180	18.3	0.70 (0.48–1.01)	NA	3		

CnP: Paclitaxel plus carboplatin; ICC: Investigator's choice of chemotherapy; NA: Not available.

Qualität der Studien:

- Siehe Charakteristika der Population (Tabelle 1)

Studienergebnisse:

- PD-1/PD-L1 inhibitors demonstrated significant superiority to chemotherapy in overall survival (OS) (hazard ratio [HR]: 0.74; $p < 0.001$) and progression-free survival (PFS) (HR: 0.66; $p < 0.001$) for squamous NSCLC.
- The OS and PFS benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors for squamous NSCLC were similar in subgroup analyses of line settings, PD-L1 expression and different study methodologies.
- No advantage in OS was found in advanced squamous NSCLC patients treated with atezolizumab (HR: 0.87; $p = 0.087$).

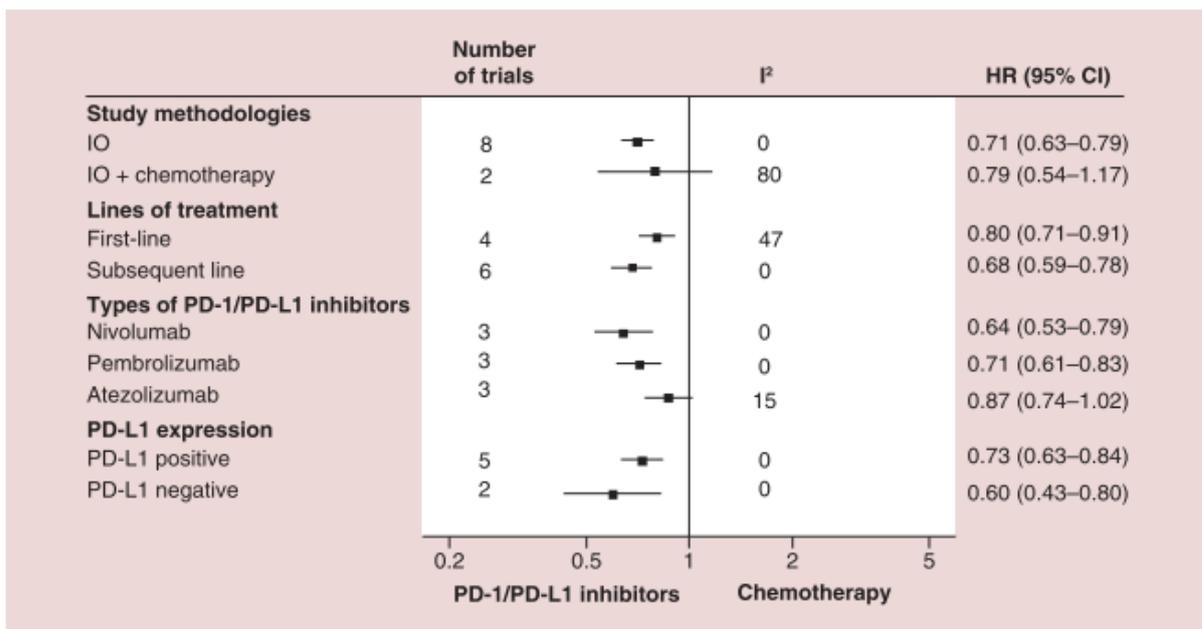


Figure 4. Subgroup analyses on overall survival according to study methodologies, lines of treatment, types of PD-1/PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression.

HR: Hazard ratio; IO: Immunotherapy; IO+Chemotherapy: The combination of immunotherapy and chemotherapy; PD-1: Programmed death-1; PD-L1: Programmed death-ligand-1.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors resulted in significantly longer OS and PFS in advanced squamous NSCLC patients compared with chemotherapy. With improved PFS and OS, immunotherapy may be an optional treatment for squamous NSCLC patients.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Li, S. et al., 2019 [34]

Hess LM et al., 2018 [29].

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

Fragestellung

The objectives of this systematic review and meta-analysis were to compare the survival, toxicity, and quality of life of patients treated with necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin.

Methodik

Population:

- Advanced or metastatic squamous NSCLC, who had not received any prior chemotherapy treatment for the disease

Intervention/ Komparator:

- Nicht klar definiert; market authorization for use in NSCLC or that were recommended by clinical treatment guidelines

Endpunkte:

- OS, PFS, QOL, and toxicity outcome

Recherche/Suchzeitraum:

- search strategy was conducted on January 27, 2015 and was updated on August 21, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 35 Studien
- davon wurden 12 Studien in die Meta-Analyse aufgenommen

Charakteristika der Population:

- Only three of the studies were phase II trials (27,29,61)
- The majority of the trials included were not limited to squamous NSCLC



Citation	Comparators	Planned maximum treatment duration	No. of squamous patients (% of study arm)
Included in meta-analysis			
Chen <i>et al.</i> (27)	Erlotinib 150 mg/day	6 cycles, optional to PD	19 (33.3%)
	Vinorelbine 60–80 mg/m ²	6 cycles, optional to PD	13 (23.2%)
Hoang <i>et al.</i> (25)	Paclitaxel 135 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Not reported	60 (20.9%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Not reported	50 (17.8%)
	Docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Not reported	56 (19.6%)
	Paclitaxel 225 mg/m ² + carboplatin AUC 6	Not reported	58 (20.3%)
Kubota <i>et al.</i> (28)	Docetaxel 60 mg/m ² + gemcitabine 1,000 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ²	6 cycles	46 (23%)
	Paclitaxel 225 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles	30 (15%)
Lilenbaum <i>et al.</i> (29)	Erlotinib 150 mg/day	To PD	11 (21.2%)
	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC 6	4 cycles	8 (15.7%)
Morabito <i>et al.</i> (30) (CAPPA-2)	Gemcitabine 1,200 mg/m ²	4 cycles	9 (32%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m ² + cisplatin 60 mg/m ²	4 cycles	10 (36%)
Pirker <i>et al.</i> (31,32)	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ²	6 cycles	187 (33%)
Gatzemeier <i>et al.</i> (33) (FLEX)	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² + cetuximab 250 mg/m ² (starting dose 400 mg/m ²)	6 cycles; cetuximab to PD	190 (34%)
Socinski <i>et al.</i> (34)	Nab-paclitaxel 100 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles, optional to PD	229 (44%)
	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles, optional to PD	221 (42%)
Spigel <i>et al.</i> (35)	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC 6 day 1, every 21 days	6 cycles	57 (100%)
	Necitumumab 800 mg days 1,8 + paclitaxel 200 mg/m ² day 1 + carboplatin AUC 6 day 1, every 21 days	Up to 6 cycles; necitumumab to PD	110 (100%)
Tan <i>et al.</i> (36) (GLOB-3)	Docetaxel 75 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	6 cycles	64 (33.5%)
	Vinorelbine (IV 30 mg/m ² ; oral 80 mg) + cisplatin 80 mg/m ²	6 cycles	65 (34.2%)
Thatcher <i>et al.</i> (14) (SQUIRE)	Gemcitabine 1,250 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Up to 6 cycles	548 (100%)
	Necitumumab 800 mg/m ² + gemcitabine 1,250 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ²	Up to 6 cycles; necitumumab to PD	545 (100%)
Treat <i>et al.</i> (37)	Gemcitabine 1,000 mg/m ² + carboplatin AUC 5.5	6 cycles	67 (17.7%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m ² + paclitaxel 200 mg/m ²	6 cycles	74 (19.6%)
	Paclitaxel 225 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles	61 (16.1%)
Yoshioka <i>et al.</i> (38) (LETS Study)	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC 6	6 cycles	59 (20.9%)
	S-1 40 mg/day, days 1–14 + carboplatin AUC 5	6 cycles	55 (19.5%)

Qualität der Studien:

- Only 3 clinical trials included in the systematic literature review were categorized as low quality

Studienergebnisse:

• OS (8 Studien)

- All comparators, with the exception of carbo + S-1, were associated with a higher HR than neci + gem + cis. A very wide CrI for OS was observed in one study
- When including carbo + S-1, the probability of neci + gem + cis being the highest ranked treatment option was 22.0%, whereas the probability for carbo + S-1 was 45.2%. Neci + carbo + tax had a 17.3% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 9.8% probability, and all others had less than a 5% probability of being the highest ranked OS option.
- When excluding the carbo + S-1 regimen because this agent is not available beyond Asia and may not be a relevant comparator worldwide, neci + gem + cis had a 35.4% probability

of being ranked first for OS, neci + carbo + tax had a 30.8% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 18.5% probability, and nab-tax + carbo had a 10.8% probability.

- **PFS (9 Studien)**

- Neci + gem + cis demonstrated longer PFS compared with all other comparators.
- The probability of neci + gem + cis being the highest ranked for PFS in the HR analysis was 63.0%. Nab-tax + carbo had an 11.1% probability, carbo + S-1 had an 11.0% probability, and gem + docetaxel + vinorelbine had a 6.5% probability. All other comparators had less than a 5% probability of being the highest ranked
- When excluding carbo + S-1, neci + gem + cis had a 70.8% probability of being the highest ranked option for PFS, nab-tax + carbo had a 12.7% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 7.0% probability, and all other comparators had less than a 5% probability.

- **Adverse events and Quality of life**

- No analyses

Anmerkung/Fazit der Autoren

Results of this clinical-trial based network meta-analysis suggest that carboplatin plus S-1 and necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin may have OS benefits versus other regimens and that necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin may also have PFS benefits versus other comparators. However, these results should be interpreted with caution due to the limited number of studies, few of which focused exclusively on squamous NSCLC, the inability to adjust for covariates, and the wide credible intervals. Data were not available to conduct a network meta-analysis of either toxicity or QOL.

Kommentare zum Review

- The consistency assumption could not be explored because of the lack of closed loops in the network that included neci + gem + cis.
- Mutationsstatus unklar

Chen JH et al., 2018 [4].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

- The quality of the included RCTs were generally good with low risk of bias. The most common bias was the lack of blinding in about 38% of included trials with open-label designed. In the domain of other risk of bias, one trial by Wang Y. et al. was at high risk of bias due to single center design.

Studienergebnisse:

- Overall survival (OS):
 - The results of pairwise meta-analysis of direct comparisons of OS: In the first line setting, use of pembrolizumab significantly prolonged OS (HR: 0.60; 95%CI: 0.41–0.88; $p = 0.010$; heterogeneity: single trial). In the subsequent setting, the use of nivolumab (HR: 0.67; 95%CI: 0.55–0.82; $p = 0.0001$; heterogeneity: $p = 0.24$; $I_2 = 27\%$), 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).
- 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; I² = 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; I² = 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; I² = 0%) versus docetaxel.
 - Indirect comparison: In the first line setting, pembrolizumab alone (HR: 0.5; 95%CI: 0.32–0.79) and combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.64; 95%CI: 0.52–0.78) showed significantly increased efficacy compared with doublet platinum-based therapy.
 - Overall, pembrolizumab showed increased efficacy compared with anti-angiogenic therapies, although statistical significance did not reach in some comparisons: pembrolizumab vs combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.54; 95%CI: 0.32–0.91), and pembrolizumab vs combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy.

- Toxicity:

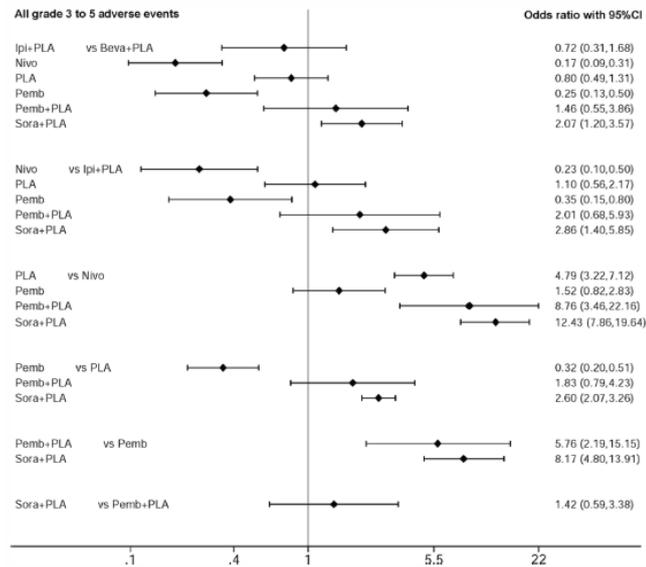


Figure 2. Forest plot of indirect comparison: all grade 3 to 5 adverse events in first line therapy. All individual regimens compared with reference treatment. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were given. Beva: bevacizumab; Ipi: ipilimumab; Nivo: nivolumab; Pemb: pembrolizumab; Sora: sorafenib;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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Han S et al., 2018 [26].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- up to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

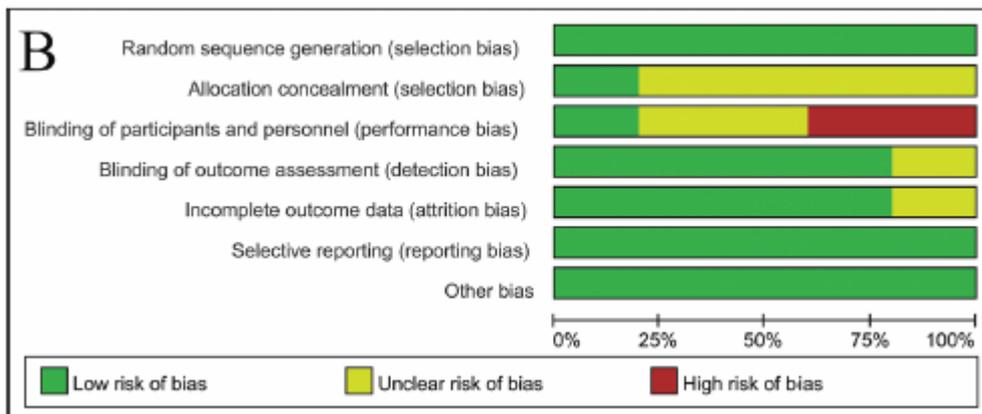
Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

- Progression-free survival
 - PFS was prolonged in patients treated who were with PC plus Bev, compared with PC, with an estimated HR of 0.57 (random effects: 95% CI = 0.46–0.71, $p < 0.01$; $I^2 = 56%$, $p = 0.06$).
- Overall survival:
 - The five included trials all reported OS. The HR for the OS favored Bev combined with PC (fixed effect: HR = 0.81; 95% CI = 0.71–0.92; $p < 0.01$), without significant heterogeneity ($I^2 = 0%$; $p = 0.48$) among the trials, and HR was calculated using a fixed effects model. There was also no significant heterogeneity ($I^2 = 15%$, $P = 0.32$) with regarding the effect of Bev on the OS after excluding the study published by Johnson et al., which was the only study that included patients with squamous cell histology.
- Overall response rates:
 - The fixed-effects model evaluation ($\chi^2 = 4.67$; $p = 0.32$, $I^2 = 14%$), including 1,486 patients, showed an increased response rate in the Bev plus PC versus the PC along group (RR = 2.06, 95% CI = 1.73–2.44).
- Toxicities and safety:
 - Bev showed a significant increase in treatment-related deaths in patients with NLCLC (fixed effect: RR = 2.96; 95% CI = 1.46–5.99; $p = 0.003$).
 - According to the haematological toxicities (grade 3/4), the group that received PC plus Bev had higher rates of neutropenia (fixed effect: RR = 1.29; 95% CI = 1.12–1.49; $p = 0.0006$). The proportions of febrile anemia, febrile neutropenia and thrombocytopenia were similar.
 - The non-haematologic toxicities were also more frequent for patients receiving PC plus Bev. These toxicities included haemoptysis (fixed effect: RR = 4.87; 95%CI = 1.13–20.90; $p = 0.03$), hypertension (fixed effect: RR = 6.89; 95% CI = 3.21–14.79; $p < 0.00001$), proteinuria (fixed effect: RR = 12.58; 95% CI = 2.61–60.57; $p = 0.002$) and bleeding events (fixed effect: RR = 4.59; 95% CI = 1.78–11.80; $p = 0.002$). There was no difference in the proportion of patients with thrombocytopenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis demonstrated that Bev significantly prolonged the PFS, OS and RR when combined with PC as first-line therapy in patients with non-squamous advanced NSCLC. This

combination caused more adverse events and slightly increased the risk of treatment-related death. Thus, Bev plus PC can be considered a good option for reasonably selected target patients. Importantly, the patient's own value, complicated diseases and expected toxicity profile should be considered before making a treatment decision.

Kommentare zum Review

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

Zhao S et al., 2018 [52].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator

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

Endpunkte:

- OS, PFS, SAE

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Data of 8,548 patients from 18 randomized controlled trials (RCTs) receiving six treatments, including taxane–platinum (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum (Gem–Pt), pemetrexed–platinum (Pem–Pt), taxane–platinum+bevacizumab (Taxane–Pt+B), gemcitabine–platinum+bevacizumab (Gem–Pt+B) and pemetrexed–platinum+bevacizumab (Pem–Pt+B), were incorporated into the analyses

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

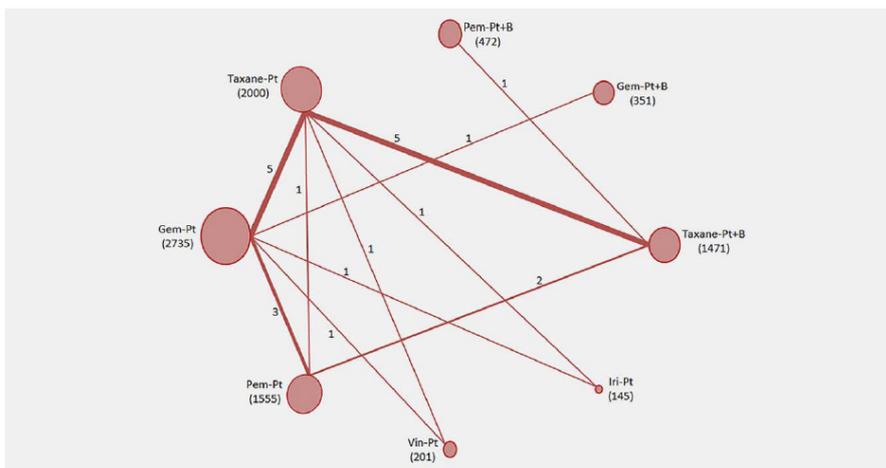


Figure 2. Network of all eligible trials assessing the six treatments in the first-line setting for advanced NS-NSCLC established for the Bayesian network meta-analysis. The size of the nodes is proportional to the number of patients (in parentheses) randomized to receive the treatment. The width of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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt+B are the best and second-best treatment for this population.

Luo W et al., 2018 [38].

Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We conducted a comprehensive meta-analysis to state the safety profile of PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC, and identify the exact incidence and relative risk (RR) of both summary and detailed AEs.

Methodik

Population:

- patients with lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- relevant symptoms (fatigue, anorexia, nausea, constipation diarrhea, and peripheral sensory neuropathy), hematologic AEs (neutropenia and anemia), and immune-related AEs (irAEs; rash, pruritus, colitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) elevations, and pneumonitis)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane library databases to May 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 4413 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis (PD-1/PD-L1 inhibitors vs. chemotherapy)

Reference	Author, year	Phase	Masking	Histology	Treatment arms	Number of patients available for analysis	Age in years (median)	Follow-up duration (months)	CTCAE version
1	Brahmer, 2015	III	Open-label	Squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	131 129	62 64	Minimum 11	4.0
2	Borghaei, 2015	III	Open-label	Non-squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	287 268	61 64	Minimum 13.2	4.0
3	Carbone, 2017	III	Open-label	NSCLC	Nivolumab Platinum-based chemotherapy	267 263	63 65	Median 13.5	4.0
4	Fehrenbacher, 2016	II	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	142 135	62 62	Median; 14.8 for Atezolizumab; 15.7 for Docetaxel	4.0
5	Rittmeyer, 2017	III	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	609 578	63 64	median 21	4.0
6*	Herbst, 2016 (1)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 2 mg/kg Docetaxel	339 309	63 62	Median 13.1	4.0
7*	Herbst, 2016 (2)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 10 mg/kg Docetaxel	343 309	63 62	Median 13.1	4.0
8	Reck, 2016	III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab Platinum-based chemotherapy	154 150	64.5 66	MEDIAN 11.2	4.0

*Different cohorts with different dose of PD-1/PD-L1 inhibitors in the same trial

PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1, NSCLC non-small cell lung cancer, CTCAE the Common Terminology Criteria for Adverse Events version

Qualität der Studien:

- Most of the included studies had a high risk of selection bias, performance bias, and detection bias due to their open-label design

Studienergebnisse:

Table 2 Incidence and RR of summary toxic events

Summary toxic events	Number of trials	Incidence (%; 95% CI)		Effect estimate		Heterogeneity	
		PD-1/PD-L1 inhibitor	Control	RR (95% CI)	P	P	I ² (%)
Any all-grade AEs	8	66.20 (64.21; 68.14)	86.08 (84.54; 87.52)	0.77 (0.74; 0.80)	<0.0001	0.5215	0.0
Any high-grade AEs	8	14.26 (12.85; 15.77)	43.53 (41.42; 45.66)	0.32 (0.25; 0.41)	<0.0001	0.0001	76.2
Treatment discontinuation	8	5.94 (5.01; 6.99)	13.92 (12.48; 15.46)	0.44 (0.33; 0.59)	<0.0001	0.067	47.0
Toxic deaths	8	0.48 (0.24; 0.86)	1.12 (0.71; 1.66)	0.45 (0.23; 0.90)	0.0229	0.9858	0.0

AEs adverse events, RR relative risk, CI confidence interval, PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1

- Incidence and relative risk of toxic symptoms
 - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors had a significantly lower risk for five evaluated all-grade toxic symptoms when compared with chemotherapy: fatigue (18.75 vs. 30.83%; RR 0.61; 95% CI: 0.55–0.68; P < 0.0001), nausea (12.54 vs. 25.69%; RR 0.45; 95% CI: 0.31–0.65; P < 0.0001), constipation (6.34 vs. 8.08%; RR 0.49; 95% CI: 0.26–0.94; P = 0.031), diarrhea (10.61 vs. 19.85%; RR 0.51; 95% CI: 0.37–0.72; P < 0.0001), and peripheral sensory neuropathy (1.32 vs. 6.31%; RR 0.13; 95% CI: 0.05–0.34; P < 0.0001). The risk of four high-grade toxic symptoms was significantly lower from PD-1/PD-L1

inhibitors therapy than chemotherapy: fatigue (1.58 vs. 4.06%; RR 0.39; 95% CI: 0.27–0.57; $P < 0.0001$), anorexia (0.35 vs. 1.26%; RR 0.30; 95% CI: 0.14–0.64; $P = 0.0018$), diarrhea (0.75 vs. 1.77%; RR 0.44; 95% CI: 0.25–0.76; $P = 0.0034$), and peripheral sensory neuropathy (0.00 vs. 0.61%; RR 0.10; 95% CI: 0.02–0.53; $P = 0.0068$).

- Incidence and relative risk of hematologic toxicities
 - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors were at a significantly lower risk of all-grade neutropenia (0.70 vs. 18.68%; RR 0.03; 95% CI: 0.01–0.08; $P < 0.0001$), thrombocytopenia (0.09 vs. 2.57%; RR 0.04; 95% CI: 0.01–0.16; $P < 0.0001$), and anemia (5.59 vs. 23.26%; RR 0.19; 95% CI: 0.10–0.34; $P < 0.0001$) when compared with chemotherapy. A significantly lower risk of high-grade neutropenia (0.13 vs. 14.53%; RR 0.02; 95% CI: 0.01–0.04; $P < 0.0001$), thrombocytopenia (0.04 vs. 1.40%; RR 0.05; 95% CI: 0.01–0.25; $P = 0.0003$), and anemia (1.01 vs. 6.03%; RR 0.17; 95% CI: 0.07–0.42; $P = 0.0001$) was also observed in PD-1/PD-L1 inhibitors
- Incidence and relative risk of immune-related AEs
 - The most frequently reported all-grade irAEs from PD-1/ PD-L1 inhibitors therapy included rash (5.77%), hypothyroidism (4.89%), and pneumonitis (3.21%), while the most frequently observed high-grade irAE was pneumonitis (1.45%), ALT/AST elevations (0.57%) and colitis (0.40%). Compared to chemotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitors therapy was associated to a significantly increased risk of seven all-grade irAEs: rash (5.77 vs. 2.76%; RR 2.07; 95% CI: 1.54–2.80; $P < 0.0001$), pruritus (2.16 vs. 0.51%; RR 4.15; 95% CI: 2.20–7.81; $P < 0.0001$), colitis (0.70 vs. 0.00%; RR 5.44; 95% CI: 1.42–20.80; $P = 0.013$), hypothyroidism (4.89 vs. 0.23%; RR 17.59; 95% CI: 7.74–39.98; $P < 0.0001$), hyperthyroidism (2.11 vs. 0.37%; RR 5.27; 95% CI: 2.56–10.86; $P < 0.0001$), ALT/AST elevations (1.85 vs. 0.89%; RR 2.15; 95% CI: 1.31–3.51; $P = 0.002$), and pneumonitis (3.21 vs. 0.65%; RR 3.83; 95% CI: 2.20–6.68; $P < 0.0001$). There was also a small, but significantly increased risk of high-grade pneumonitis from PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy (1.45 vs. 0.19%; RR 3.78; 95% CI: 1.43–10.03; $P = 0.007$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis has demonstrated that PD-1/PD-L1 inhibitors are generally safer and better tolerated than chemotherapy for patients with NSCLC with regard to summary toxic events, detailed toxic symptoms and hematologic toxicities. However, PD-1/PD-L1 inhibitors can generate a unique spectrum of irAEs, and several of them can be severe and even life-threatening. Clinicians should be aware of the risk of these AEs, as they may have a potentially negative impact on the patients' quality of life and survival outcome.

Zhou Y et al., 2018 [53].

Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Shen K et al., 2018 [47].** Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis

Fragestellung

We performed a meta-analysis of randomized trials that compared PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy with chemotherapy in first line of treatment for advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- patients with advanced NSCLC.

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab)

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials to June 10, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs with 3144 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of Patients Comparing IO-Chemotherapy with Chemotherapy in Included Trials

Source	PD-(L)1 Drug ^b	Histology	No. of patients ^a		Median age (years) ^a	Male (%) ^a	Performance status ^a		PD-L1 subgroups ^a		
			ITT	As treated			ECOG 0 (%)	ECOG 1 (%)	<1% (%)	1–49% (%)	≥50% (%)
KEYNOTE-189 2018 [6]	Pembrolizumab	nonsquamous	410 vs 206	405 vs 202	65 vs 64	62 vs 53	45 vs 39	54 vs 61	31 vs 31	31 vs 28	32 vs 34
IMpower150 2018 [15]	Atezolizumab	nonsquamous	400 vs 400	393 vs 394	63 vs 63	60 vs 60	39 vs 43	60 vs 57	47 vs 50	33 vs 31	20 vs 19
KEYNOTE-021 2016 [5], 2018 [20]	Pembrolizumab	nonsquamous	60 vs 63	59 vs 62	63 vs 63	37 vs 41	40 vs 46	58 vs 54	35 vs 37	32 vs 37	33 vs 27
KEYNOTE-407 2018	Pembrolizumab	squamous	278 vs 281	278 vs 280	65 vs 65	79 vs 84	26 vs 32	74 vs 68	34 vs 35	37 vs 37	26 vs 26
IMpower131 2018 [17]	Atezolizumab	squamous	343 vs 340	334 vs 334	65 vs 65	81 vs 82	34 vs 32	66 vs 68	47 vs 50	38 vs 36	15 vs 14
CheckMate 227 2018 [18]	Nivolumab	squamous and nonsquamous	177 vs 186	172 vs 185	64 vs 64	73 vs 67	33 vs 31	66 vs 68	100 vs 100	0 vs 0	0 vs 0

^aData presented as "IO-chemotherapy group vs chemotherapy group"

^bPembrolizumab (200 mg, Q3W), Atezolizumab (1200 mg, Q3W), Nivolumab (360 mg, Q3W)

Abbreviation: IO immuno-oncology, ITT intention-to-treat

Qualität der Studien:

- All the trials were well designed and reported. The main source of bias was that data in three trials (CheckMate 227, KEYNOTE-407, and Impower131) could only be retrieved from conference presentations. For one trial OS was not reported yet (selective reporting).

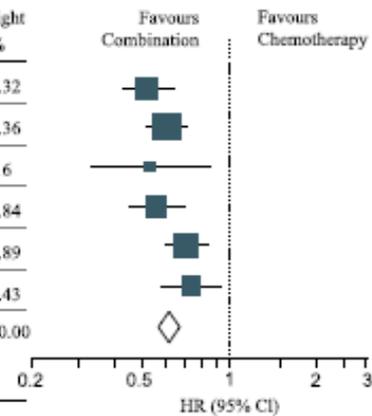
Studienergebnisse:

- PFS, OS, ORR

A Progression-Free Survival

Source	No. of patients		HR (95%CI)	Weight %
	Combination	Chemotherapy		
KEYNOTE-189, 2018	410	206	0.52 (0.43-0.64)	18.32
IMpower150, 2018	400	400	0.61 (0.52-0.72)	27.36
KEYNOTE-021, 2016 and 2018	60	63	0.53 (0.33-0.86)	3.16
KEYNOTE-407, 2018	278	281	0.56 (0.45-0.70)	14.84
IMpower131, 2018	343	340	0.71 (0.60-0.85)	23.89
CheckMate 227, 2018	177	186	0.74 (0.58-0.94)	12.43
Overall	1668	1476	0.62 (0.57-0.67)	100.00

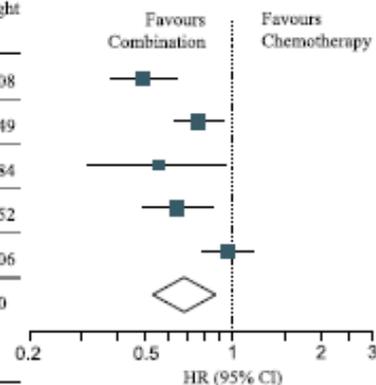
Heterogeneity: $\chi^2 = 8.66, P = .123; I^2 = 42.3\%$
Test for overall effect: $z = 11.06 (P < .001)$



B Overall Survival

Source	No. of patients		HR (95%CI)	Weight %
	Combination	Chemotherapy		
KEYNOTE-189, 2018	410	206	0.49 (0.38-0.64)	21.08
IMpower150, 2018	400	400	0.76 (0.63-0.93)	23.49
KEYNOTE-021, 2016 and 2018	60	63	0.56 (0.32-0.95)	11.84
KEYNOTE-407, 2018	278	281	0.64 (0.49-0.85)	20.52
IMpower131, 2018	343	340	0.96 (0.78-1.18)	23.06
Overall	1491	1290	0.68 (0.53-0.87)	100

Heterogeneity: $\chi^2 = 17.81, P = .001; I^2 = 77.3\%$
Test for overall effect: $z = 3.04 (P = .002)$



C Objective Response Rate

Source	No. of patients				RR (95%CI)	Weight %
	Combination		Chemotherapy			
	Events	Total	Events	Total		
KEYNOTE-189, 2018	195	410	39	206	2.51 (1.86-3.39)	14.92
IMpower150, 2018	226	356	161	336	1.32 (1.15-1.51)	20.98
KEYNOTE-021, 2016 and 2018	34	60	19	63	1.88 (1.21-2.91)	10.63
KEYNOTE-407, 2018	161	278	108	281	1.51 (1.26-1.80)	19.50
IMpower131, 2018	169	343	140	340	1.20 (1.01-1.41)	19.95
CheckMate 227, 2018	65	177	43	186	1.59 (1.15-2.20)	14.02
Overall	850	1668	1476	1668	1.56 (1.29-1.89)	100.00

Heterogeneity: $\chi^2 = 22.36, P < .001; I^2 = 77.6\%$
Test for overall effect: $z = 4.52 (P < .001)$

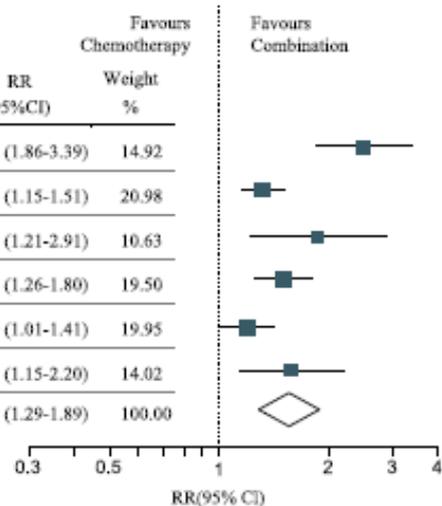


Fig. 1 Forest plot of hazard ratios and risk ratios comparing (a) progression-free survival, (b) overall survival, and (c) objective response rate in patients who received IO-Chemotherapy vs Chemotherapy alone. Squares represent study-specific effect

size (HR or RR). The area of square is inversely proportional to the standard error of the study (and therefore indirectly to the sample size) and larger area indicates greater weight in the calculation of the pooled effect size. The horizontal line crossing the square represents the 95% CI. The diamonds represent the estimated overall effect, based on the meta-analysis. HR, hazard ratio; RR, relative risk; CI, confidence interval

- Subgroup Analysis

- PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy led to statistically longer PFS across all tested subgroups of PD-L1 expression level, including those with a PD-L1 TPS of less than 1% (HR, 0.76; 95% CI, 0.67–0.86; $P < .001$; heterogeneity, $P = .952$), a score of 1 to 49% (HR, 0.60; 95% CI, 0.51–0.71; $P < .001$; heterogeneity, $P = .635$), and a score of at least 50% (HR, 0.38; 95% CI, 0.31–0.47; $P < .001$; heterogeneity, $P = .928$). The magnitude of PFS benefit was significantly different among subgroups of PD-L1 TPS ($P < .001$).
- For patients in whom the PD-L1 TPS was less than 1%, the pooled HR for OS was 0.76 (95% CI, 0.64–0.91; $P = .002$; heterogeneity, $P = .378$), compared with the HR of 0.78 (95% CI, 0.51–1.19; $P = .244$; heterogeneity, $P = .050$) in those with a score of 1 to 49% and 0.57 (95% CI, 0.44–0.73, $P < .001$; heterogeneity, $P = .487$) in those with a score of 50% or greater. The difference of OS benefit across PD-L1 subgroups obtained a near-significant trend ($P = .057$).
- The response rate was the highest in patients with a PD-L1 TPS of at least 50% (RR, 1.95; 95% CI 1.34–2.82; $P < .001$; heterogeneity, $P = .093$). In the subgroup with a score between 1 and 49%, the pooled RR was 1.39 (95% CI 0.98–1.96; $P = .062$; heterogeneity, $P = .079$). In the subgroup with a score of less than 1%, the pooled RR was 1.54 (95% CI 1.16–2.05; $P = .003$; heterogeneity, $P = .064$). There was no significant interaction between treatment effect in terms of ORR and PD-L1 expression level ($P = .232$).

- Adverse Events

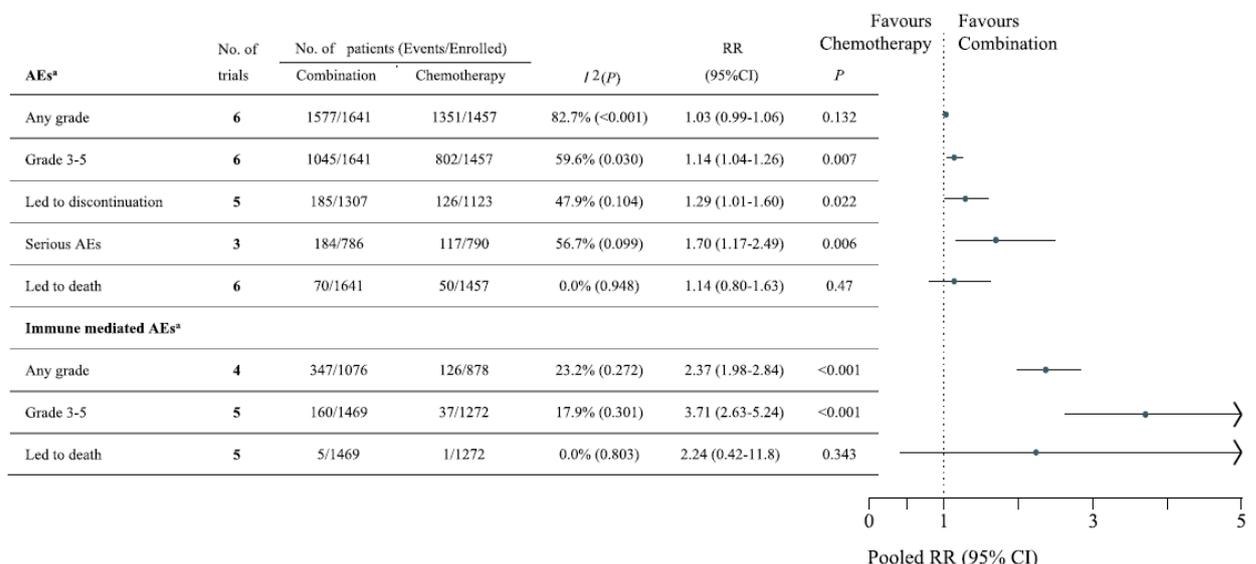


Fig. 4 Forest plot of risk ratios comparing treatment-related adverse events in patients who received IO-Chemotherapy vs Chemotherapy alone. The horizontal line crossing the dot represents the 95%CI of the pooled risk ratio in each subgroup-analysis. No. of trials refers to the number of trials included in each subgroup-analysis. $I^2(P)$ shows the heterogeneity in each subgroup meta-analysis. ^aData provided in KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407 were all-cause adverse events, regardless of attribution to any treatment. CI, confidence interval; RR, risk ratio; AEs, adverse events; IO, Immuno-oncology

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy, compared with chemotherapy, significantly prolonged PFS and OS in first-line of treatment for advanced NSCLC, irrespective

of PD-L1 expression level. Future studies are needed to explore reliable predictors of treatment efficacy and to determine which chemotherapeutic modality will improve patient's survival in combination with PD-1/PD-L1 inhibitor. Finally, the trade-off between benefits and risk of side effects as well as treatment costs should be considered in clinical practice.

Kommentare zum Review

- Keine Ergebnisdarstellung für die einzelnen Arzneimittel.

Khan M et al., 2018 [30].

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

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Peng TR & Wu TW, 2019 [46].** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Advanced non-small cell lung cancer.

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- until December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (n=3867)

Qualität der Studien:

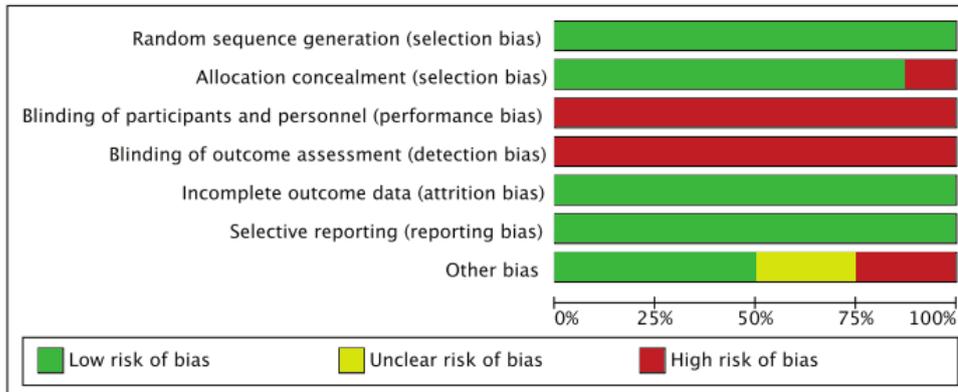


Figure 2. Risk of bias graph. +: low risk of bias; -: high risk of bias; ?: unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Anti-PD1/PD-L1 therapies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) resulted in better OS (HR 0.72 [95% confidence interval [CI] 0.63, 0.82; P<.00001]), PFS (HR 0.84 [95% CI 0.72, 0.97; P<.02]), and ORR (odds ratio [OR] 1.52 [95% CI 1.08, 2.14; P<.02]) in comparison to chemotherapy in advanced NSCLC.
- Improved safety was observed with anti-PD1/PD-L1 therapies (OR 0.31 [95%CI 0.26, 0.38; P<.00001]).
- Subgroup analysis: While ECOG PS 1, squamous cell type, current/former smoker, 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).

Chen S, Hu B und Li H, 2018 [6].

A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer.

Fragestellung

The purpose of this meta-analysis was to systematically evaluate the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- Nivolumab plus chemotherapy

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, and SAE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases were searched up to June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs with 1,395 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 The primary characteristics of the eligible studies in more detail

Study	Year	Trial name	Trial phase	Stage	Histology	PD-L1 tumor expression level	Study arm (N)	Comparative arm (N)
Brahmer et al ¹⁵	2015	CheckMate 017	3	IIIb/IV	Squamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=135)	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks (n=137)
Borghaei et al ¹⁴	2015	CheckMate 057	3	IIIb/IV	Nonsquamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=292)	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks (n=290)
Carbone et al ¹⁶	2017	CheckMate 026	3	IV or recurrent	Squamous and nonsquamous	≥1% and ≥5%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=271)	Investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy (n=270)

Qualität der Studien:

- All included studies were based on moderate- to high-quality evidence.

Studienergebnisse:

- PFS: nivolumab did not lead to PFS benefit (odds ratio [OR]: 0.88, 95% CI: 0.64–1.20, P=0.41) compared with chemotherapy
- OS: The pooled data showed that nivolumab plus chemotherapy did not improve OS (OR: 0.77, 95% CI: 0.57–1.03, P=0.08) over chemotherapy (random effects model because of high heterogeneity)

- ORR: Pooling ORR data did not improve efficacy for nivolumab (OR: 1.40, 95% CI: 0.66–2.96, P=0.39).
- SAE: Results showed much worse (grade 3–5 adverse events) SAEs in the nivolumab group than in the chemotherapy group (OR: 0.13, 95% CI: 0.09–0.17, P<0.00001)
- Subgroup Analysis:
 - patients with tumor PD-L1 expression levels $\geq 5\%$ demonstrated that nivolumab therapy did not prolong PFS (OR: 0.84, 95% CI: 0.70–1.00, P=0.05) or OS (OR: 0.63, 95% CI: 0.34–1.15, P=0.13)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, nivolumab monotherapy for patients with advanced NSCLC was generally well tolerated, with promising antitumor activity and a manageable safety profile. More RCTs with larger sample sizes are needed to detect relevant biomarkers that have sufficient sensitivity and specificity to predict patient populations that would most benefit from nivolumab, in particular those patients with pretreated and advanced NSCLC.

Kommentare zum Review

- Die Interpretation der SAEs grad 3-4 zum Nachteil von Nivolumab ist nicht nachvollziehbar, da der OR Schätzer auf geringere SAEs in den Nivolumab Behandlungsgruppen hinweist.

Lv, W. W. et al., 2019 [39].

Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis.

Fragestellung

A meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to definite the incidence and the risk of grade ≥ 3 adverse events (AEs), serious and fatal AEs (SAEs and FAEs), with VEGFR-TKIs in advanced/metastatic NSCLC patients was performed.

Methodik

Population:

- advanced/metastatic NSCLC

Intervention/Komparator:

- either chemotherapy alone or in combination with VEGFR-TKIs

Endpunkte:

- incidence and relative risk of FAEs, included grade ≥ 3 AEs and SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- published up to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eighteen RCTs of VEGFR-TKIs plus chemotherapy, involving 8461 advanced NSCLC patients

Charakteristika der Population:

Characteristics of included randomized controlled trials.

First author, year (ref)	Study design	Treatment line	Treatment arms	Number for analysis	Median age, y	Median PFS, mo	Median OS, mo
Heymach et al, 2007 ^[18]	Phase II	Second line	Vandetanib 100 mg+ docetaxel	42	61 (30–76)	4.7	13.1
			Vandetanib 300 mg+ docetaxel	44	60 (29–82)	4.2	7.9
			Placebo + docetaxel	41	58 (41–78)	4.0	13.4
Heymach et al, 2008 ^[19]	Phase II	First line	Vandetanib 300 mg + carboplatin/ paclitaxel Placebo + carboplatin/paclitaxel	56	60 (36–79)	6.0	10.2
Goss et al, 2010 ^[20]	Phase II	First line	Cediranib 30 mg/day + paclitaxel/carboplatin	126	60 (36–77)	5.6	NM
			Placebo + paclitaxel/carboplatin	123	58 (39–81)	5.0	
Herbst et al, 2010 ^[21]	Phase II	Second line	Vandetanib 100 mg/day + docetaxel	689	59 (28–82)	4.0	10.6
			Placebo + docetaxel	690	59 (20–82)	3.2	10.0
Scagliotti et al, 2010 ^[22]	Phase III	First line	Sorafenib 400 mg twice a day + carboplatin/paclitaxel	463	62 (34–86)	4.6	10.7
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	459	63 (34–82)	5.4	10.6
de Boer et al, 2011 ^[23]	Phase III	Second line	Vandetanib 100 mg/day + pemetrexed	260	60 (28–82)	4.4	10.5
			Placebo + pemetrexed	273	60 (35–83)	3.0	9.2
Paz-Ares et al, 2012 ^[24]	Phase III	First line	Sorafenib 400 mg twice a day + gemcitabine/cisplatin	385	59 (28–81)	6.0	12.4
			Placebo + gemcitabine/cisplatin	384	58 (22–77)	5.5	12.5
Scagliotti et al, 2012 ^[25]	Phase III	First line	Motesanib 125 mg/day + paclitaxel/carboplatin	533	60 (23–87)	5.6	13.0
			Placebo + paclitaxel/carboplatin	539	60 (21–84)	5.4	11.0
Dy et al, 2013 ^[26]	Phase II	First line	Cediranib 30 mg/day + gemcitabine/carboplatin	58	65 (46–81)	6.3	12
			Gemcitabine/carboplatin	29	64 (45–82)	4.5	9.9
Scagliotti et al, 2013 ^[27]	Phase II	First line	Pazopanib 800 mg/day + pemetrexed	61	62 (40–75)	6.2	NM
			Cisplatin + pemetrexed	34	64 (36–74)	5.7	
Belani et al, 2014 ^[28]	Phase II	First line	Axitinib 5 mg bid + pemetrexed/cisplatin	55	62 (30–77)	8.0	17.0
			Pemetrexed/cisplatin	55	59 (42–76)	7.1	15.9
Gridelli et al, 2014 ^[29]	Phase II	First line	Vandetanib 100 mg/day + gemcitabine	61	75 (70–82)	6.1	8.7
			Placebo + gemcitabine	63	75 (70–84)	5.6	10.2
Laurie et al, 2014 ^[30]	Phase III	First line	Cediranib 20 mg/day + paclitaxel/carboplatin	151	63 (23–85)	5.5	12.2
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	153	62 (36–77)	5.5	12.1
Novello et al, 2014 ^[31]	Phase III	First line	Motesanib 125 mg/day + carboplatin/paclitaxel	181	62 (31–79)	4.9	11.1
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	173	59.5 (32–81)	5.1	10.7
Heist et al, 2014 ^[32]	Phase II	Second line	Pemetrexed + sunitinib 37.5 mg daily	39	63 (38–84)	3.7	6.7
			Pemetrexed	42		4.9	10.5
Reck et al, 2014 ^[33]	Phase III	Second line	Nintedanib 200 mg twice daily + docetaxel	652	60 (53–67)	3.4 2.7	10.9
			Placebo + docetaxel	655	60 (54–66)		7.9
Ramalingam et al, 2015 ^[34]	Phase II	First line	Linifanib 7.5 mg + carboplatin/paclitaxel	42	61.5 (35–79)	8.3	11.4
			Linifanib 12.5 mg carboplatin/paclitaxel	47	60 (43–79)	7.3	13.0
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	47	61 (44–79)	5.4	11.3
Hanna et al, 2016 ^[35]	Phase III	Second-line	Nintedanib 200 mg twice daily + pemetrexed	347	60 (21–84)	4.4	12.0
			Placebo + pemetrexed	357	59 (26–86)	3.6	12.7

NM=not mentioned, OS=overall survival, PFS=progression-free survival.

Qualität der Studien:

- The quality of the trial was generally good and the risk of bias was low. Of the studies enrolled, 7 trials were considered to be with an excellent quality without bias. The most common problem is that there is no expression of randomization process and allocation concealment (selection bias), and the lack of blinding in the studies by Bellani et al, Dy et al, Heist et al, and Scagliotti et al (performance bias and detection bias).

Studienergebnisse:

- The proportion of patients with grade ≥ 3 AEs was increased with the addition of VEGFR-TKIs (relative risk, 1.35; 95% confidence interval [CI] 1.19–1.52; incidence, 68.1% vs 50.1%; $P < .001$).

- The most common grade ≥ 3 AEs was neutropenia (24.9% vs 15.4%, $P < .001$). Addition of VEGFR-TKIs was also related to the increased risk of SAEs (relative risk, 1.34; 95% CI 1.14–1.56; incidence, 37.8% vs 27.9%; $P < .001$) and FAEs (relative risk, 2.16, 95% CI 1.47–3.19; incidence, 3.4% vs 1.8%).

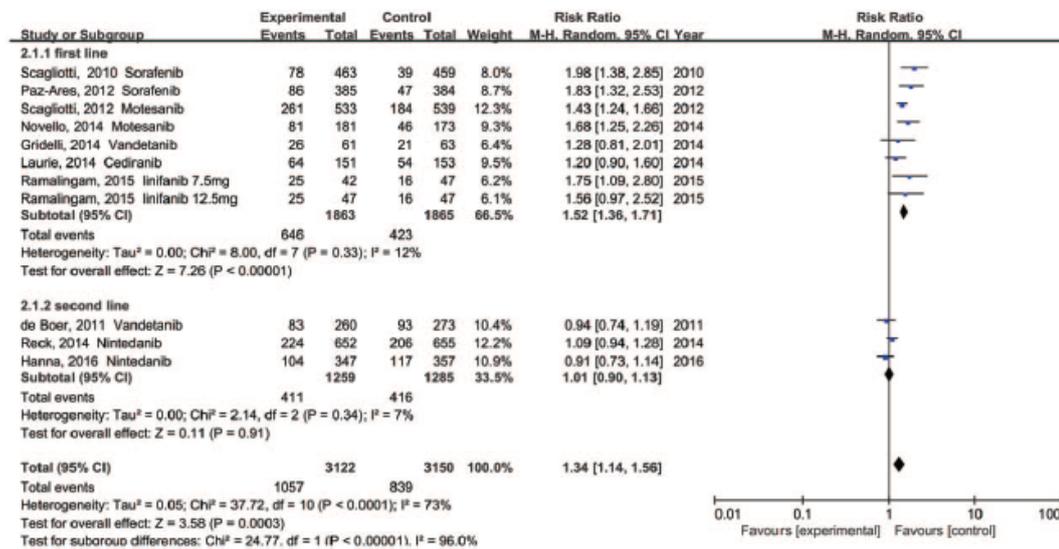


Figure 4. Forest plot and pooled risk ratio for serious adverse events.

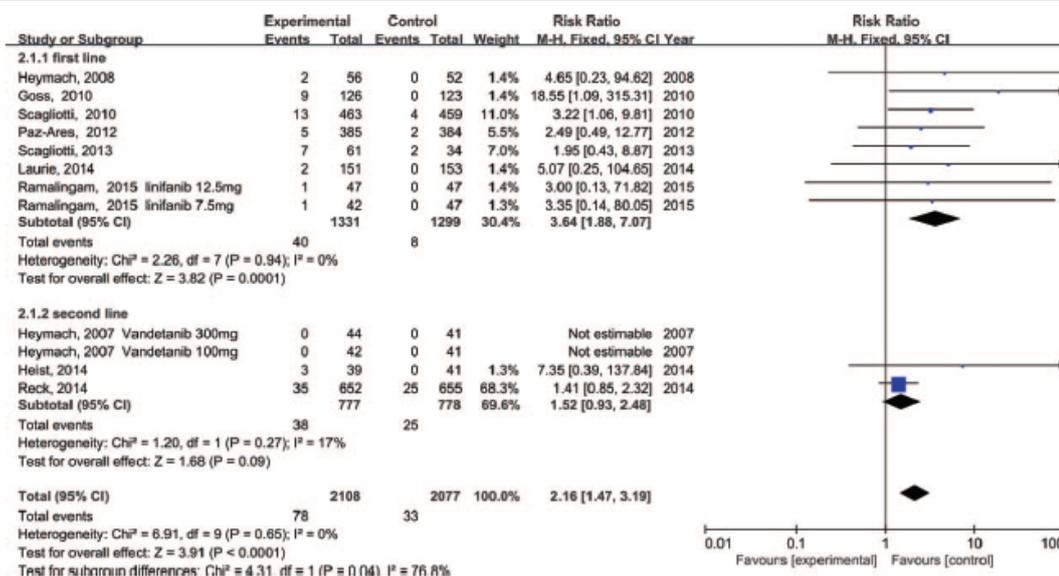


Figure 5. Forest plot and pooled risk ratio for fatal adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This is a comprehensive meta-analysis that specifically evaluated the grade ≥ 3 , serious and fatal toxicities of adding VEGFR-TKIs to chemotherapies in advanced NSCLC patients, and also the most reported specific grade ≥ 3 AEs. Our results show that the addition of VEGFR-TKIs to chemotherapies in NSCLC significantly increases grade ≥ 3 toxicity, SAEs, and FAEs compared

with traditional chemotherapy alone, especially in the first treatment line. Monitoring AEs, especially haematologic AEs during VEGFR-TKIs therapy, is recommended.

Xiao HQ et al., 2016 [51].

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 ⁸	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:

- The quality of four RCTs was approximately assessed according to Jadad scale. Four of the included trials did not mention the blinding of allocation clearly in the randomization process and thus had Jadad scores of 3.

Studienergebnisse:

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

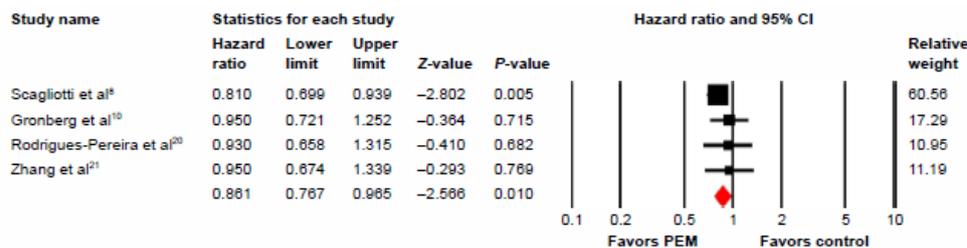


Abbildung 1: Fixed-effects model of HR (95% CI) of OS associated with PEM plus platinum versus other platinum-based chemotherapy.

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Dafni U et al., 2019 [8].

Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to summarize and compare in a systematic way, through a Network Meta-Analysis (NMA), all the available to date published information on the efficacy of ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy, as first-line treatment for advanced/metastatic NSCLC patients, with wild-type ALK and EGFR.

Methodik

Population:

- untreated/chemotherapy-naive advanced/metastatic NSCLC patients

Intervention/Komparator:

- ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy

Endpunkte:

- PFS, OS, Toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Until April-2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of seven distinct published articles and eight presentations were identified as eligible to be included in our analysis. These 15 articles/presentations correspond to 12 clinical trials, further confirmed as eligible (SP).
- Total 9,236 NSCLC patients

Charakteristika der Population:

- Siehe auch Anhang!
- In 11 studies, the control arm was chemotherapy-alone (3 placebocontrolled) with only one study adding bevacizumab in both the experimental and control arm (IM150). ICI-monotherapy was tested in four studies (pembrolizumab: two, nivolumab:one, durvalumab: one), and in combination with chemotherapy in eight (pembrolizumab: two; nivolumab:one; ipilimumab:one; atezolimumab:four, one with/without bevacizumab). Finally, dual ICI-combination was tested in two trials (nivolumab/ipilimumab; durvalumab/tremelimumab)
- Nine studies use an all-comers design, entering NSCLC patients irrelevant of PD-L1 status. Only three studies use an enrichment design, two by including only PD-L1-positive patients (KN042,CM026) and one only PD-L1-high patients (KN024).
- Only squamous patients were included in three trials while only non-squamous in four. Five included NSCLC patients of both histologies, with histology as stratification factor. For nonsquamous histology, ALK/EGFR status was confirmed for all studies except one that simply used the known mutation status (CM026). Patients with confirmed or known ALK/EGFR mutation were excluded from the NMA.

Qualität der Studien:

- Based on Cochrane's tool for randomized trials, all studies were considered of low risk of bias

Studienergebnisse:

- PFS-NMA for overall study cohort: The primary NMA includes nine of the ten studies with available PFS information either in all-comers or PD-L1-positive patients, evaluating six ICI-including treatments. For the one study not included, PFS is currently available only for a treatment combination not connected in the network (IM150)

- In the overall NMA, the active study treatment is directly compared to the corresponding control arm of chemotherapy-alone. The combination of chemotherapy with pembrolizumab (HRpooled=0.53, 95%CI [0.47-0.61]) or atezolizumab (HRpooled=0.65 [0.59-0.72]) and of nivolumab/ipilimumab (HR=0.83 [0.72-0.96]) show a significant benefit in PFS over chemotherapy-alone. No such significant benefit is found for ipilimumab/chemotherapy or for the ICI-monotherapies examined (pembrolizumab, nivolumab). Of note, negative final results are used for ipilimumab/ chemotherapy and nivolumab, while interim ones for pembrolizumab-monotherapy ((KN042: study ongoing for PFS).
- Based on the NMA estimates, the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab exhibit significantly higher benefit than all other treatments evaluated, with the pembrolizumabcombination better than the atezolizumab-combination (HR=0.82 [0.70-0.97]). The combinations of ipilimumab with either nivolumab or chemotherapy are better than the ICI-monotherapies examined.
- PFS-NMA by histological subtype: PFS results were reported separately for 2,120 squamous patients and 2,285 non-squamous from seven trials. For both subtypes, the combinations of either pembrolizumab or atezolizumab with chemotherapy are significantly better than chemotherapy-alone and not significantly different between them. The combination ipilimumab/chemotherapy, evaluated only in squamous patients, is no better than chemotherapy or nivolumab-monotherapy. Nivolumab shows an effect not significantly different than chemotherapy for the squamous patients, while significantly worse than chemotherapy for the non-squamous patients (pinteraction=0.074).

PFS-NMA by PD-L1 category:

- PD-L1≥50% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-high patients is based on eight trials evaluating four experimental treatments (N=1,742). The ICI/chemotherapy combinations of atezolizumab or pembrolizumab, are significantly better than chemotherapy-alone as well as the ICI-monotherapies examined, and no different between them. Pembrolizumab is also significantly better than chemotherapy and nivolumab.
- PD-L1 < 1% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-negative patients is based on six trials evaluating four experimental treatments, all combinations of ICIs (with chemotherapy:3; dual-ICIs:1) (N=1,784), with no ICI-alone used for PD-L1-negative patients. The combination of nivolumab/chemotherapy is evaluated only for this cohort. Any tested combination of ICI/chemotherapy is significantly better than chemotherapy-alone (HRs: 0.69-0.74), with no treatment combination significantly better than another (HRs: 0.88-1.04). The dual-ICI combination (nivolumab/ipilimumab) is marginally non-significantly better than chemotherapy (p=0.058).
- Intermediate PD-L1 (1≤PD-L1≤49%) Cohort: For the subgroup of PD-L1-intermediate patients, results are more limited (five studies, 972 patients). The only treatments evaluated are the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab versus chemotherapy-alone. Both of the combinations are significantly better than chemotherapy-alone (HRpooled=0.55 [0.44-0.70]; HRpooled=0.68 [0.57-0.81]) while not different between them.
- OS-NMA for full study cohort
 - In the overall NMA model for OS, with data from 10 studies, initially nine experimental treatments are compared to the chemotherapy-alone control arm, including an indirect comparison of the bevacizumab combinations. The combinations of chemotherapy with

without bevacizumab) (NMA estimate: HR=0.75 [0.59-0.94]; HRpooled=0.85 [0.75-0.95], respectively) as well as the pembrolizumab-monotherapy (HR=0.81 [0.71-0.93]) show a significant OS benefit over chemotherapy-alone.

- Based on the NMA estimates, the combination of pembrolizumab/chemotherapy is estimated to be consistently better than all other treatments evaluated (HRs: 0.51-0.72), while other promising treatments are ABC and pembrolizumab-monotherapy, followed by atezolizumab/ chemotherapy, all no different between them. Pembrolizumab-monotherapy and ABC are also better than the durvalumab/tremelimumab combination, with ABC also better than bevacizumab/chemotherapy. Excluding the non-significant interim analysis results on atezolizumab/chemotherapy combination, similar evidence for the OS benefit is provided (results not shown).
- OS-NMA by histological subtype
 - OS results by histology were similar to the overall cohort regarding the combination of pembrolizumab/chemotherapy being the better treatment choice for both histological types, with also ABC and atezolizumab/chemotherapy in non-squamous. ABC is evaluated only in non-squamous, ipilimumab/chemotherapy only in squamous, while pembrolizumab-monotherapy (among others) could not be evaluated here.
- OS-NMA by PD-L1 category
 - PD-L1 \geq 50% Cohort. : The OS-NMA for PD-L1-high patients is based on eight trials evaluating six experimental treatments with 1,113 patients, and 917 patients in the control arm of chemotherapy-alone. Pembrolizumab-alone and its combination with chemotherapy are significantly better treatments than chemotherapy-alone (HR=0.67 [0.56-0.80] and HR=0.49 [0.35-0.67], respectively). These treatments do not display a significantly different OS between them or compared to the combination of atezolizumab and chemotherapy, the third preferred treatment according to the overall OS NMA.
 - PD-L1 < 1% Cohort: The NMA OS analysis for PD-L1-negative patients is based on five trials evaluating four experimental treatments (N=1325). Available immature OS information, from the non-significant interim analysis of IM131 is used for atezolizumab/chemotherapy along with the final OS data from IM130. Both combinations of pembrolizumab and atezolizumab with chemotherapy display a significant benefit over chemotherapy-alone (HRpooled=0.60 [0.45-0.80] and HRpooled=0.83 [0.69-1.00], respectively). Based on NMA estimates, durvalumab-monotherapy is worse than all combination treatments (pembrolizumab/chemotherapy, atezolizumab/chemotherapy, durvalumab/ not significantly different than the combination treatments of either atezolizumab/chemotherapy or durvalumab/tremelimumab.
 - Intermediate PD-L1 (1 \leq PD-L1 \leq 49%) Cohort: Results for PD-L1-intermediate patients, are available only for five studies and three experimental treatments on 1,511 patients. The combination of pembrolizumab/chemotherapy is estimated to be significantly better than chemotherapy and the other two treatments. It should be noted, that once more for the atezolizumab/chemotherapy combination, OS data is based on two trials with one providing only non-significant interim results (IM131).
- Toxicity results
 - In the ICI/chemotherapy combinations, no significant difference in incidence of any grade \geq 3 AE is detected between pembrolizumab/chemotherapy and chemotherapy-alone while a significant increase is observed with atezolizumab/chemotherapy (both any-cause and treatment-related AEs) and ipilimumab/chemotherapy (treatment-related AEs). For

the ABC combination no significant increase is detected versus bevacizumab/chemotherapy.

- In the two ICI-combinations, a non-significant decrease in treatment-related severe AEs is detected for nivolumab/ipilimumab, while for durvalumab/tremelimumab this decrease is significant compared to chemotherapy-alone. Similarly, all ICI monotherapies of either pembrolizumab, nivolumab, or durvalumab exhibit significantly lower incidence of treatment-related severe AEs compared to chemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

A very strong message comes from this systematic review and NMA of ICI treatments as first-line, demonstrating the evidence-based definition of new standards of care for advanced NSCLC. First, chemotherapy is clearly inferior of any ICI and chemotherapy combination. Second, in ICI treatment combinations a backbone of chemotherapy is preferred than another ICI. The addition of chemotherapy to ICIs has enhanced the treatment efficacy as first-line treatment for advanced NSCLC patients. The NMA, subject to the limitations described, consistently suggests as preferred treatments, the combination of pembrolizumab/chemotherapy and of atezolizumab/chemotherapy without or with bevacizumab (ABC: only OS available in non-squamous patients in the overall cohort). Pembrolizumab-monotherapy benefit in high-PDL1 is also confirmed, inferior to pembrolizumab/chemotherapy for PFS but not different for OS in this specific subgroup of patients.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Addeo A et al. 2019 [1] & Liu T et al. 2019 [36].

Zhou Y et al., 2019 [54].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- before November 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five trials involving 1289 patients

Charakteristika der Population:

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

Source	Histology	Therapeutic regimen	Chemotherapy Drug	No. of patients		NO. of response		PFS ^a (m)	HR for PFS	OS ^a (m)	HR for OS	Median Follow-up time (m)
				Pem/Pem + Chemo	Chemo	Pem/Pem + Chemo	Chemo					
KEYNOTE-021 2016, 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AC 1) carboplatin (5 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W)	20	17	16	6	NR	NR	NR	NR	23.9
KEYNOTE-189 2018	nonsquamous	Pem + Chemo vs. Chemo	AP or AC 1) cisplatin (75 mg/m ² Q3W) or carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W)	132	70	81	16	NR	0.36 (0.25–0.52)	NR	0.42 (0.26–0.68)	10.5
KEYNOTE-407 2018	squamous	Pem + Chemo vs. Chemo	PC 1) carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) paclitaxel(200 mg/m ² Q3W) or nab-paclitaxel (100 mg/m ² Q1W)	73	73	44	24	8.0 vs. 4.2	0.37 (0.24–0.58)	NR	0.64 (0.37–1.10)	7.8
KEYNOTE-024 2016, 2017	squamous and nonsquamous	Pem vs. Chemo	AP or AC or PC or GP or GC 1) cisplatin (75 mg/m ² Q3W) or carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) or paclitaxel (200 mg/m ² Q3W) or Gemcitabine (1250 mg/m ² d1,8 of Q3W)	154	151	70	45	10.3 vs. 6.0	0.50 (0.37–0.68)	30.0 vs. 14.2	0.63 (0.47–0.86)	25.2
KEYNOTE-042 2018	squamous and nonsquamous	Pem vs. Chemo	AC or PC 1) carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) or paclitaxel (200 mg/m ² Q3W)	299	300	118	96	7.1 vs. 6.4	0.81 (0.67–0.99)	20.0 vs. 12.2	0.69 (0.56–0.85)	12.8

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

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

Qualität der Studien:

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

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

Studienergebnisse:

- Direct metaanalysis:

- Significant difference of ORR was observed in favor of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy (RRpem + chemo/chemo 2.16, 95% CI 1.66–2.82; $P < 0.001$; heterogeneity, $P = 0.441$). And for pembrolizumab vs chemotherapy, the pooled RRpem/chemo was 1.33 (95% CI 1.11–1.58; $P = 0.002$).
- For PFS, pembrolizumab plus chemotherapy significantly reduced the risk of disease progression compared with chemotherapy (HRpem + chemo/chemo, 0.36; 95% CI 0.27–0.48; $z = 7.03$, $P < 0.001$). While pembrolizumab monotherapy failed to demonstrate significant improvement in PFS (HRpem/chemo, 0.65; 95% CI 0.40–1.04; $z = 1.82$, $P = 0.069$)
- In terms of OS, both pembrolizumab plus chemotherapy (HRpem+ chemo/chemo, 0.51; 95% CI 0.35–0.72; $z = 3.71$, $P < 0.001$) and pembrolizumab monotherapy (HRpem/chemo, 0.67; 95% CI 0.56–0.80; $z = 4.57$, $P < 0.001$) significantly decreased the risk of death compared with chemotherapy.
- Indirect meta-analysis: The results indicated that patients treated with pembrolizumab plus chemotherapy had better clinical outcomes including ORR (RRpem + chemo/pem 1.62, 95% CI 1.18–2.23; $P = 0.003$) and PFS (HRpem + chemo/pem 0.55, 95% CI 0.32–0.97; $P = 0.037$) than those treated with pembrolizumab alone. However, there was only a trend towards improved OS with the three-drug combination therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Frederickson, A. M. et al. 2019 [11], Kim R et al. 2019 [31] & Liu Y et al. 2019 [37].
- Unklar Anteil metastasierte Patienten

3.4 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [42].

Lung cancer: diagnosis and management

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

- NICE initially produced guidance on the diagnosis and treatment of lung cancer in February 2005, which was substantially updated and replaced in 2011 and has since been partially updated in March 2019. However pleural interventions were not included in either update, and so the recommendations below on pleural effusion date back to development of the original guideline in February 2005.
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018.

LoE

- trifft nicht zu (sieh sonstige methodische Hinweise)

GoR

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

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

The guideline committee discussed the review questions and the need for clinical guidance in this area [note: systemic anti-cancer therapy] and agreed that instead of updating the chemotherapy for NSCLC recommendations (2005 recommendations 1.4.40 – 1.4.43) the

guideline update should develop an algorithm outlining the treatment pathway for systemic anti-cancer therapy treatments. This algorithm would provide a clear overview and contextualisation of systemic anti-cancer therapy treatments.

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

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

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

Updates-Kennzeichnung:

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

Empfehlungen

Combination treatment for non-small-cell lung cancer

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

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

PDL1≥50% and no gene mutation or fusion protein

- 1.4.47 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at 50% or above and who have no gene mutation or fusion protein:
 - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab [43] and pembrolizumab combination [44](...)

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

- 1.4.49 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people who do not have a gene mutation, fusion protein or biomarker:
 - see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab combination [44] and pemetrexed with cisplatin or offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy.

Squamous non-small-cell lung cancer

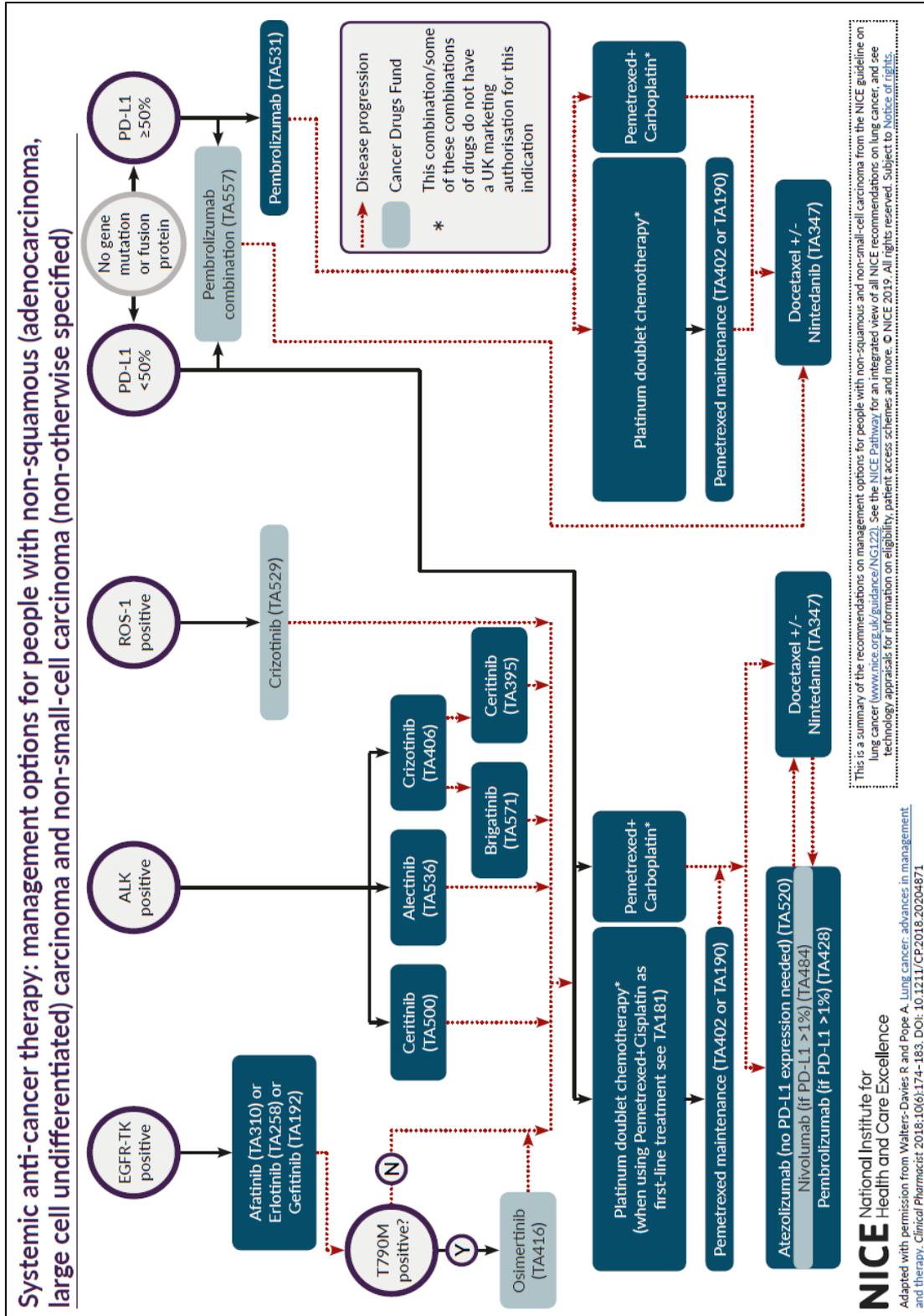
PDL1 \geq 50%

- 1.4.50 For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at or above 50%:
 - for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab [43]

PDL1<50%

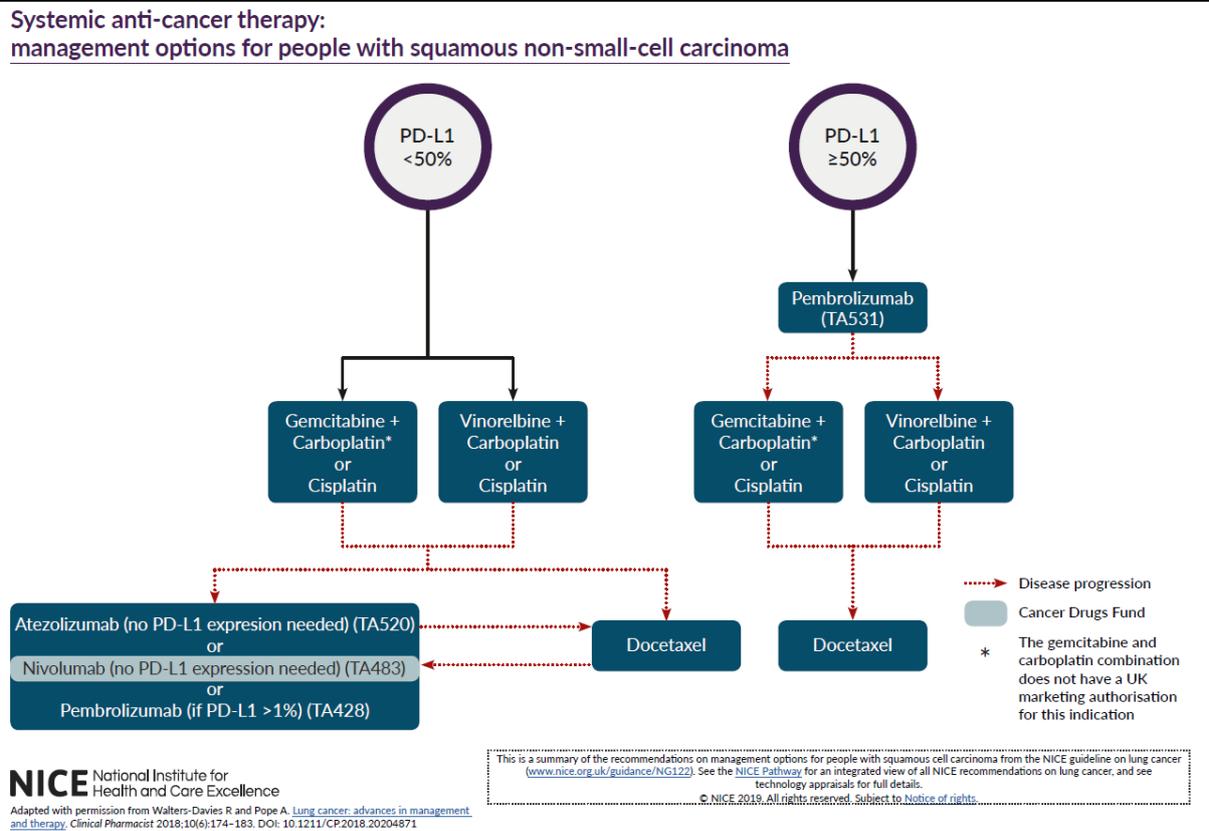
- 1.4.51 For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 below 50%:
 - for initial treatment, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin or carboplatin.

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



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

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



Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [33].

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

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [32].

Fragestellung

Therapie des NSCLC

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Originalversion von 2010

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

Recherche/Suchzeitraum:

- 1. Aktualisierung für den Zeitraum 2013-2018

LoE

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

GoR

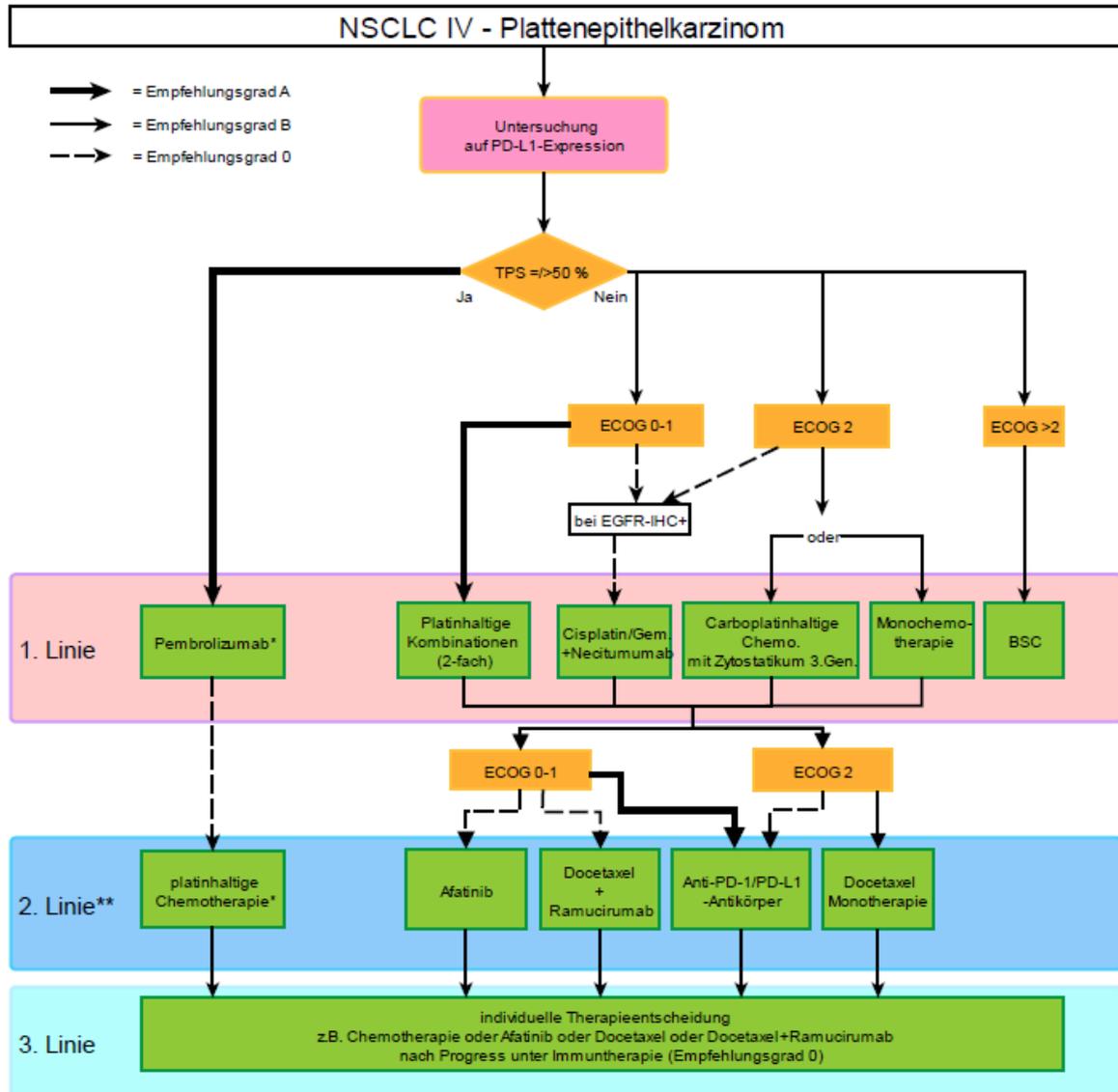
- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/0, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

Sonstige methodische Hinweise (Zitat aus dem Leitlinienreport):

Unter dem Stichwort „Personalisierte Therapie“ oder „Stratifizierende Therapie“ hatten sich die Prinzipien insbesondere der Chemotherapie im metastasierten Stadium tiefgreifend geändert. Dieses galt in 2013 insbesondere für die Erstlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EGFR-Mutation sowie für die Zweitlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EML4-ALK-Translokation. Ein weiterer Aspekt der Chemotherapie im metastasierten Stadium des NSCLC mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen war die sog. Erhaltungstherapie: nach Abschluss der Erstlinienchemotherapie kann durch die sich sofort anschließende Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib oder dem Zytostatikum Pemetrexed eine Verlängerung des Progressionfreien Überlebens (PSF) – allerdings nicht der Gesamtüberlebenszeit – erreicht werden. Im Zuge des Aktualisierungsprozesses wurde weitere neue Arzneimittel für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen. Dies machte weitere Diskussionen der Therapieempfehlungen notwendig.

Empfehlungen

Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



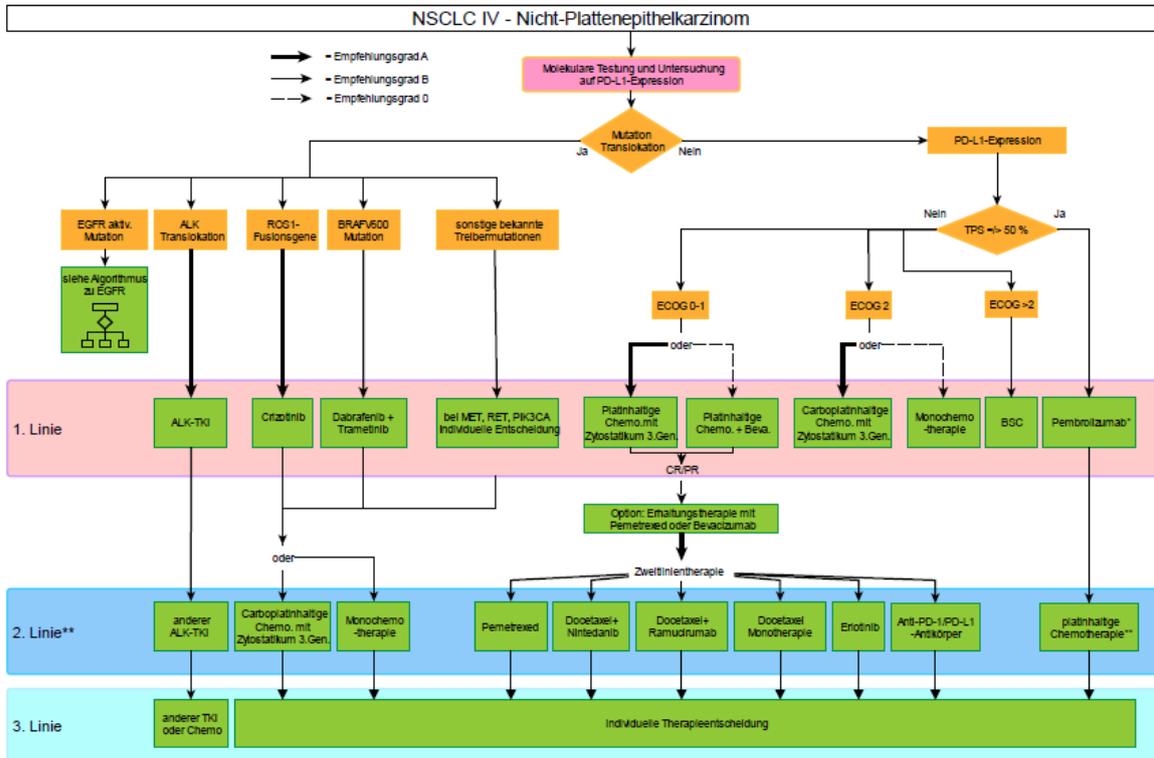
Legende:

* Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien einer Erstlinien-Chemotherapie

** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.

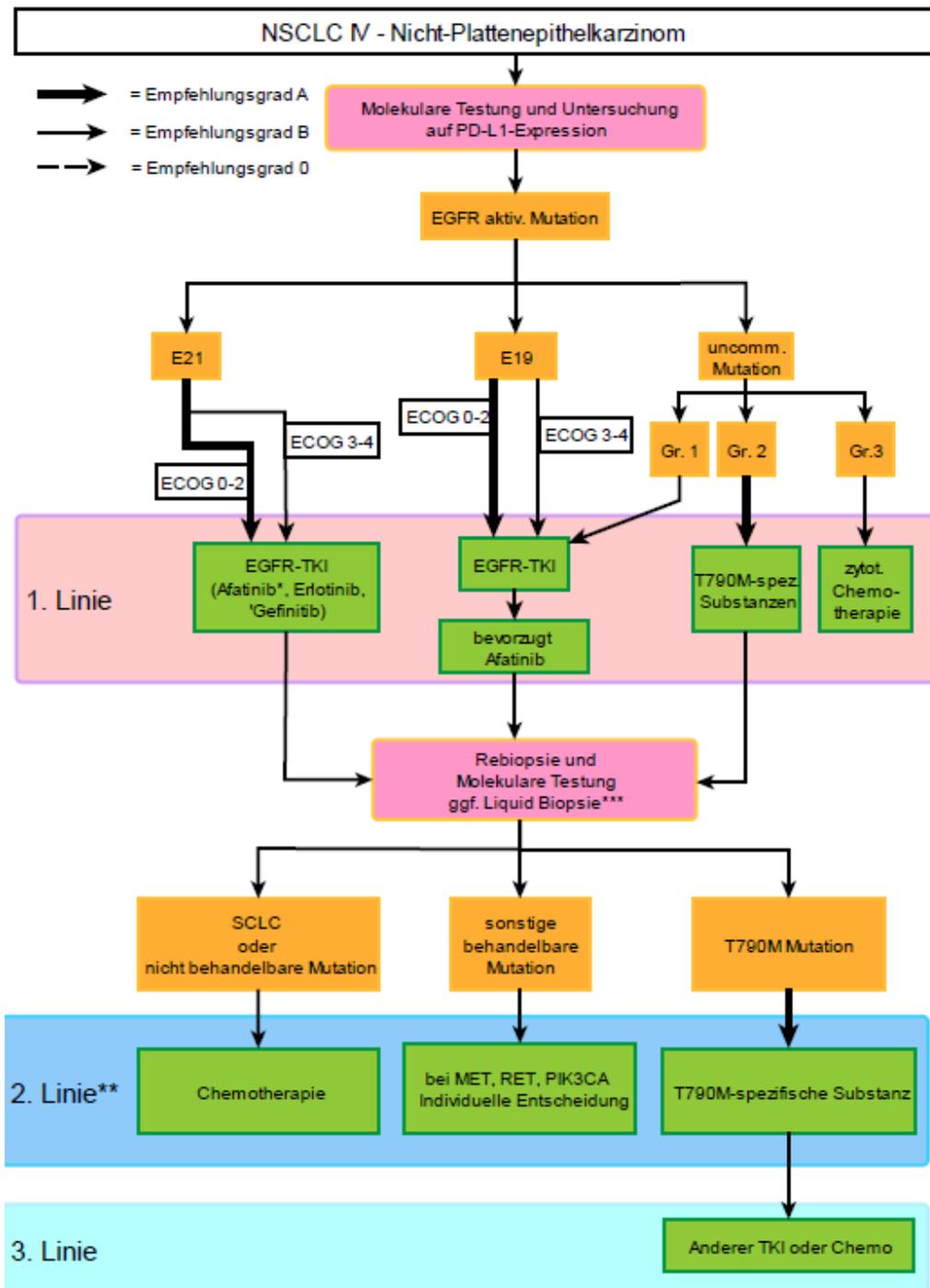
BSC Best Supportiv Care

Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Platteneithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



Legende:
 * Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien einer Erstlinien-Chemotherapie
 ** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapeutischen molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist.
 Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.
 BSC Best Supportiv Care
 CR komplette Remission
 PR partielle Remission

Abbildung 14: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms mit EGFR aktivierenden Mutationen im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



Legende:

* Afinitinib zeigte in einer Phase-II-Studie eine signifikant erhöhte ORR gegenüber Gefitinib (Lux-7-Studie)

** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen

*** Bei nicht ausreichendem Gewebe für eine molekulare Diagnostik und wenn eine erneute Biopsie nicht mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann.

Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und negativer Biopsie in Bezug auf T790M.

Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz und wenn eine Gewebe-Rebiopsie nicht zur Verfügung steht.

Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 %

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 %	

8.70.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Necitumumab angeboten werden. Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [798-800]	
	Konsensstärke: 96 %	

Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 2

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 %	

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

Neben den aktivierenden EGFR-Mutationen, ALK- sowie ROS1-Fusionen und BRAF V600-Mutationen gibt es weitere zielgerichtet behandelbare Treibermutationen beim NSCLC. Die Evidenz ist hier jedoch noch nicht ausreichend, um Empfehlungen für eine Erstlinienbehandlung auszusprechen. Für einen Teil dieser Treibermutationen zeigen Ergebnisse aus frühen klinischen Studien (Phase I und II) im Vergleich zur Rezidivtherapie bessere Ergebnisse für die Ansprechrate, das PFS und das Toxizitätsprofil.

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 %		

Hintergrund

RET-Fusionen finden sich in ca. 1% der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge. Ansprechen auf RET-Inhibitoren wurde kasuistisch beschrieben (Vandetanib: [886]; Cabozantinib: [887]. Ergebnisse laufender prospektiver Studien in dieser Subgruppe mit RET-Inhibitoren stehen noch aus.

886. Gautschi, O., et al., A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion, treated with vandetanib. J Thorac Oncol, 2013. 8(5): p. e43-4.

887. Drilon, A., et al., Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov, 2013. 3(6): p. 630-5.

Department of Health, 2017 [41].

National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG), National Clinical Guideline No. 16

Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

(...) Clinical question 2.6.4: In patients with advanced/stage IV NSCLC what is the effectiveness of **first-line therapy** and is there any evidence that particular regimens or drugs are more effective or less toxic than others?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (ohne Patientenvertretung);
- Standardisierter Umgang mit Interessenkonflikten beschrieben aber nicht offengelegt und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse nicht erwähnt und externes Begutachtungsverfahren (Patientinnen und Patienten, Interessenvertretungen, internationale Fachleute) dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature was updated prior to publication, made a complete review and rewrite of the medical oncology section in July 2016 necessary

LoE/GoR

- SIGN grading system 1999-2012
- B: A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.

Recommendations

Recommendation 2.6.4.1	Grade
Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy In patients with a good performance status (PS) (i.e. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV NSCLC, a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC).	A
Recommendation 2.6.4.2	Grade
Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy In patients with stage IV NSCLC and a good performance status, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful.	A
Recommendation 2.6.4.3	Grade
Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by histological type of NSCLC.	B
Recommendation 2.6.4.4	Grade
Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy Bevacizumab plus platinum-based chemotherapy may be considered an option in carefully selected patients with advanced NSCLC. Risks and benefits should be discussed with patients before decision making.	B
Recommendation 2.6.4.5	Grade
Effectiveness of first-line targeted therapy First-line single agent EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) should be offered to patients with sensitising EGFR mutation positive NSCLC. Adding combination chemotherapy to TKI confers no benefit and should not be used.	A

Hanna N et al., 2020 [28]

Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Update.

Fragestellung

to provide evidence-based recommendations updating the 2017 ASCO guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC) without driver alterations. A guideline update for patients with stage IV NSCLC with driver alterations will be published separately

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von Hanna N. et al. 2017 [27] & Masters GA, et al. 2015 [40]

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic review of randomized controlled trials from December 2015 to 2019

LoE/SoE:

- GRADE

Recommendations

For patients with stage IV NSCLC without driver alterations, what are the most effective first-line therapies? The following recommendations apply to patients with non-SCC, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (unless noted) and high PD-L1 TPS ($\geq 50\%$).

- For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians should offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer pembrolizumab/ carboplatin/pemetrexed (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/ carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq 50\%$), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/ carboplatin/nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors, or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting (Type: evidence based, benefits outweigh harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), non-SCC, and PS 0 to 1, and who are eligible for chemotherapy and pembrolizumab, clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/ bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-

paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, and who have contraindications to or decline immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong). NOTE. This corresponds to the first part of Recommendation A2.a.iii in 2017: “For patients with low PD-L1 expression (TPS , 50%), clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong) or (see below)”¹(p6)
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, and who have contraindications to or decline immunotherapy and not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer non-platinum-based two-drug therapy as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).
- For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), non-SCC, and PS 0 to 1, and who are ineligible for or decline combination of doublet platinum with or without pembrolizumab, clinicians may offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), SCC, and PS 0 to 1, clinicians should offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer pembrolizumab/ carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0 to 1, clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0 to 1, and with contraindications to immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong). NOTE. Similar to first part of Recommendation A3.iii in 2017 “For patients with low (TPS , 50%) or unknown PD-L1 expression, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based, two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).”¹(p25)

- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0 to 1, and with contraindications to immunotherapy and not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak). NOTE. Similar to the second part of Recommendation A3.iii in 2017 “For patients with low (TPS , 50%) or unknown PD-L1 expression, clinicians should offer standard chemotherapy with...non-platinumbased, two-drug therapy as outlined in the 2015 update for patents not deemed candidates for platinum-based therapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).”¹(p25)
- For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), SCC, and PS 0 to 1, and who are ineligible for or decline a combination of doublet platinum/pembrolizumab and have contraindications to doublet-chemotherapy, clinicians may offer single-agent pembrolizumab in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

Ellis PM et al., 2016 [9].

Cancer Care Ontario (CCO)

Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

Clinical Question A5: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2010 (Originalversion von 2009), “guideline based on content from the ASCO” (siehe oben)

- Gremium aus Onkologie, Radiologie, Chirurgie (ohne Patientenvertretung);
- Interessenkonflikte dargelegt und finanzielle Unabhängigkeit nicht erklärt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Ableitung der Empfehlung und Konsensusprozesse nicht beschrieben und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 1996 Present (February 16, 2016)

LoE

- Cochrane Risk of Bias Tool (low, high, unclear ...)

GoR

- nach ASCO (siehe oben) durch Formulierung abgebildet

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

- für den Adaptationsprozess der ASCO-LL fehlt die systematische Suche und Auswahl von Quelleitlinien, eine Bewertung mit AGREE liegt vor: „The Working Group considered the guideline to be of high quality because the rigour of development domain, which assesses the methodological quality of the guideline, was well above 50%.“

Empfehlungen

Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy?

Recommendation A1.a
For patients with Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 0 or 1, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.
Implementation Considerations for Recommendation A1.a
Nonplatinum doublet chemotherapy is currently not funded in Ontario.
Recommendation A1.b
Because there is no cure for patients with stage IIIB/IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.
Implementation Considerations for Recommendation A1.b
This will require additional resources from the Ontario government to implement early integration of palliative care.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with non-squamous (NSCC), negative or unknown epidermal growth factor receptor (EGFR)-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A2
For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:
<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin-based combinations <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus docetaxel • Cisplatin plus paclitaxel • Cisplatin plus pemetrexed • Cisplatin plus vinorelbine • <i>Cisplatin plus gemcitabine</i> • Carboplatin-based combinations <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin plus albumin-bound (nab) -paclitaxel • Carboplatin plus paclitaxel • Carboplatin plus pemetrexed • Carboplatin plus docetaxel • <i>Carboplatin plus gemcitabine</i> • Nonplatinum doublets
Key Evidence from ASCO for Recommendation A2

This recommendation was supported by high-quality evidence for cisplatin-based and carboplatin-based combination therapies and intermediate-quality evidence for therapies with nonplatinum doublets from ASCO's reviews [1,5]. ASCO's systematic reviews found that two-drug combinations were superior to single-agent therapy for OS. Also, platinum-based two-drug combinations were slightly superior to nonplatinum combinations for OS, and cisplatin was slightly superior to carboplatin for survival. Individual patient decisions should reflect the balance among improved survival, increased toxicity, and patient preference.

Interpretation of Evidence for Recommendation A2

The Working Group agreed with the interpretation of the evidence provided by ASCO, except the Working Group wanted to add the cisplatin plus gemcitabine and carboplatin and gemcitabine combinations as acceptable options. The evidence for platinum-based chemotherapy plus gemcitabine that was included in ASCO's review was conflicting [1]. Scagliotti et al. [6] found inferior efficacy with cisplatin plus gemcitabine compared with cisplatin plus pemetrexed for patients with NSCC, and Gronberg et al. [7] found no difference in efficacy according to histology for patients who received carboplatin plus gemcitabine compared with carboplatin plus pemetrexed. Based on the lack of consistency, the Working Group decided not to exclude platinum-based chemotherapies combined with gemcitabine as options.

Implementation Considerations for Recommendation A2

Nonplatinum doublets will be a funding gap for Ontario.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?

Recommendation A2.a.1

For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with squamous cell carcinoma (SCC) histologic type, clinically significant hemoptysis, a *known bleeding disorder*, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. *Caution should be exercised in patients with brain metastases*. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.

Key Evidence from ASCO for Recommendation A2.a.1

This recommendation was supported by intermediate quality evidence from one large phase III randomized controlled trial (RCT) from ASCO's systematic review, which reported a statistically significant increase in OS when bevacizumab was added to carboplatin plus paclitaxel in first-line therapy for patients meeting the above criteria [1,8]. These criteria were chosen to exclude patients with a potential increased risk of toxicity associated with the addition of bevacizumab. Subgroup analysis also suggested that the elderly population maybe at increased risk for adverse events with no improvement in OS. The trial also excluded patients with hemorrhagic disorders as well as patients with central nervous system metastases due to risk of bleeding [8]. However, one retrospective study found that bevacizumab may be safe and effective in patients with brain metastases, especially in patients with small lesions that are less likely to hemorrhage [9]. However, the authors do suggest that bevacizumab should be used with caution in these patients.

A more recent trial published after the search cut-off date of the ASCO review, found that carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab and maintenance bevacizumab compared with carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed had similar progression-free survival (PFS) and grade IV toxicity [10].

Interpretation of Evidence for Recommendation A2.a.1

The Working Group agreed with the interpretation of the evidence, but wanted to add any known bleeding disorder as a contraindication since patients with hemorrhagic disorders were excluded. Furthermore, low-quality data from one study suggested that bevacizumab may be effective in patients with brain metastases; therefore, the Working Group recommended caution when prescribing bevacizumab to patients with brain metastases. The Working Group also wanted to add another treatment strategy in response to the recently published trial by Zinner et al. (2015) [10].

Implementation Considerations for Recommendation A2.a.1

There is no funding for bevacizumab in Ontario.

Recommendation A2.a.2

There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status?

Recommendation A2.b

In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2.

Clinical Question A3

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with SCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A3

Patients with the characteristics listed in Clinical Question A3 and with SCC histology should be offered the following options:

- Cisplatin-based combinations
 - Cisplatin plus docetaxel
 - Cisplatin plus gemcitabine
 - Cisplatin plus paclitaxel
 - Cisplatin plus vinorelbine
- Carboplatin-based combinations
 - Carboplatin plus gemcitabine
 - Carboplatin plus paclitaxel
 - Carboplatin plus nab-paclitaxel
 - Carboplatin plus docetaxel
- Nonplatinum doublets

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, SCC, and PS 2?

Recommendation A3.a

In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3.a.

Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [2].

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

In a project commissioned by Cancer Australia (CA), CCA undertook to develop a sustainable web-based wiki platform with revised guidelines for the treatment of lung cancer as the first topic.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The small Management Committee appointed in 2009 is responsible to oversee the guidelines revision project. The Management Committee is responsible for the overall management and strategic leadership of the guidelines review process.
- The Management Committee proposed lead authors for each included clinical question.
- The Management Committee agreed to use Cancer Council Australia's Cancer Guidelines Wiki Platform and approach to develop the guidelines. The Wiki Platform is web-based and supports all processes of guidelines development, such as the literature search, critical appraisal, data extraction, evidence assessment and summary processes, as well as content and recommendation development, online consultation, review and web publication.
- Steps in preparing clinical practice guidelines
 - Develop a structured clinical question in PICO format
 - Search for existing relevant guidelines and SR answering the clinical question
 - Perform systematic review process (systematic review protocol and systematic literature search strategy for each PICO question; Body evidence table of all included literature)
 - Summarise the relevant data
 - Assess the body of evidence and formulate recommendations
 - Write the content narrative
 - Funding: The revised Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer are developed by Cancer Council Australia. No external funding has been received.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

LoE

- NHMRC Evidence Hierarchy (Siehe Anhang Abbildung 3)

GoR

Component of Recommendation	Recommendation Grade			
	A Excellent	B Good	C Satisfactory	D Poor
Volume of evidence 1**	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a systematic review/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/systematic reviews with a high risk of bias
Consistency 2**	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
Clinical impact	very large	substantial	moderate	slight or restricted
Generalisability	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population ³	population/s studied in body of evidence different to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

Table 3. Overall recommendation grades

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

Sonstige methodische Hinweise

- Da diese Leitlinie die Empfehlungen erst im Jahr 2015 getroffen hat, wird die zugrundeliegende Literatur aufgeführt.

Empfehlungen

What is the recommended treatment approach for the definitive management of patients with good performance status and inoperable stage III disease?

Recommendation	Grade
<p>For patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC, the concurrent administration of chemotherapy and radiotherapy is recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>

Practice point(s)
<p>In stage III NSCLC patients deemed inoperable at the time of diagnosis, the recommended treatment approach is concurrent chemoradiotherapy. Evidence suggests that the optimal chemotherapy regimen to give concurrently with radiation therapy is a platinum-based doublet.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>
<p>In patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC in whom chemotherapy is contra-indicated, treatment with a radical dose of radiation therapy alone is a reasonable option.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>

What is the optimal treatment approach for patients with stage III inoperable NSCLC who, because of patient or tumour factors, are not suitable for curative treatment with concurrent chemo-radiotherapy?

<p>For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are not experiencing symptoms specifically related to chest disease, referral for systemic therapy is recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>
<p>For patients with locally advanced, inoperable Stage III NSCLC not fit for curative therapy, consideration should be given to concurrent administration of palliative chemoradiation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>B</p>
<p>For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are experiencing symptoms as a result of chest disease, palliative radiotherapy is recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>
<p>The patient's performance status should be taken into consideration when choosing the radiation dose and fractionation pattern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consider treating patients with good performance status with longer radiotherapy regimens because this will lead to a longer duration of symptom relief and may increase survival. Commonly employed radiotherapy regimens include 20Gy/5f, 30Gy/10f, 36Gy/12f, 40Gy/15f, 50Gy/20f. - Patients with poor performance status should be treated with short courses of treatment. Commonly employed radiotherapy regimens include 10Gy/1f, 16Gy/2f (1f/week). <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>

<p>Practice point(s)</p>
<p>Given the symptomatology experienced by these patients with stage III disease and their poor survival outcomes, referral to palliative care services should be considered.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>

What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4], [5]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		A
✓ Practice point?		
<p>The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

The first piece of evidence to establish a standard of practice was the meta-analysis of randomised trials until 1992 evaluating chemotherapy for non-Small Cell Lung Cancer by the Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Data from eight trials (N = 778) evaluating best supportive care versus best supportive care and cisplatin based chemotherapy showed a clear survival benefit in favour of chemotherapy with a hazard ratio of 0.73 (P<0.0001), or 27% reduction in the risk of death. This is equivalent to an absolute improvement in survival of 10% at one year, improving survival from 15% to 25%.

It is important to note that empirical chemotherapy has only been formally evaluated in "fit" patients. Patient performance status (PS) has conventionally been used to standardise and quantify cancer patient's general well-being and activities of daily life. The simplest of such scores in widespread use is the ECOG/WHO/ZUBROD score.^[3]

By Convention, "fit" patients have a low PS and in most chemotherapy trials, the predominant patient group included is that with PS 0 or 1, with a minority being PS 2 or greater (referred to as poor performance status and described separately in the section below). Furthermore, chemotherapy trials have usually only included patients with adequate organ function and excluded patients with medically unstable co-morbidities and uncontrolled brain metastases. The median age of patients on chemotherapy trials is also lower than the median of the Australian lung cancer population.

A large number of randomised controlled studies and subsequent meta-analyses have been reported addressing questions such as, which platinum agent is best (carboplatin versus cisplatin)?; which new agent paired with a platinum agent is best (often referred to as "third generation (3G)" regimens)?; is monotherapy with new ("3G") agents as effective as platinum combination therapy?; are three chemotherapy agents ("triplet regimens") better than two ("doublet regimens")?; are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens?; what is the optimal duration of chemotherapy?; and is chemotherapy and a "biologic" or "targeted" therapy superior to chemotherapy alone?

Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
<p>There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
<p>Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>In patients with high tumour burden and symptoms from stage IV NSCLC cisplatin based chemotherapy may be used in preference to carboplatin for the purpose of inducing a response, however, this benefit may be offset by its greater risk of toxicity.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		B
✓ Practice point?		
<p>The choice of cisplatin versus carboplatin in a given patient may consider the balance between perceived benefit (in tumour response) versus known toxicity, whilst considering patient preferences.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

Three meta-analyses have addressed the question of whether carboplatin based chemotherapy is as effective as cisplatin based,^{[1][2][3]} which collectively confirm that cisplatin based regimens are associated with a slightly higher response rate than carboplatin regimens, with no definite survival difference. The first meta-analysis by Hotta et al, evaluated 2948 patients from eight randomised controlled trials (RCTs) from 1990-2004.^[1] Cisplatin-based chemotherapy produced a higher response rate (RR), but overall survival (OS) was not significantly different.^[1] The second, by Ardizzoni et al, was an individual patient data meta-analysis of 2968 patients from nine RCTs from 1990 to 2004. This study found that objective RR was higher for patients treated with cisplatin than for patients treated with carboplatin (30% versus 24%, respectively; Odds ratio (OR) = 1.37; 95% CI = 1.16 to 1.61; P <.001).^[2] There was no overall difference in mortality, however, as in the Jiang meta-analysis, a subset analysis of survival in five trials evaluating “new” agents (gemcitabine, docetaxel, paclitaxel and vinorelbine) found OS with carboplatin slightly inferior to cisplatin (hazard ratio (HR) = 1.12; 95% CI = 1.01 to 1.23).^[2] Cisplatin-based chemotherapy was associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia was more frequent during carboplatin-based chemotherapy.^[2] Jiang et al, evaluated published data from 6906 patients from 18 RCTs from 1990-2006.^[3] This study confirmed the findings of Hotta and Ardizzoni with regard to RR in favour of cisplatin, however it did not find any survival difference in eight studies evaluating the new agents above.^[3]

A more recent Cochrane review of cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs found that no survival difference, slightly higher response rates to cisplatin in the overall analysis, but that trials using paclitaxel or gemcitabine had equivalent response rates for cisplatin or carboplatin. ^[4]

The question of whether to use cisplatin versus carboplatin is of lower significance today especially given the new information arguing in favour of selecting specific treatments for greater benefit by histology and the presence of activating gene mutations.

Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
<p>No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [2], [3]
<p>In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is superior to cisplatin/gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[5]
<p>In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	A
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	B
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	B
✓ Practice point?	
<p>The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	

Several meta-analyses and numerous RCTs have evaluated this question either as their primary endpoint or as part of secondary analyses. New agents making up so – called “third generation” regimens include gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and irinotecan.^{[1][2][3][4]}

Baggstrom et al, meta-analysed results from twelve RCTs from 1994 – 2004 (n= 3995 patients) comparing response rate (RR) and overall survival (OS) with 3G combination regimens including platinum-based compounds with second generation (2G) platinum-based regimens.^[1] The estimated absolute risk difference (RD) in RR in favour of 3G regimens was 12% (95% CI: 10 -15%), corresponding to a number need to treat (NNT) of eight for one patient to benefit.^[1] Owing to a high degree of heterogeneity across the studies, analysis of OS could not be undertaken.

Grossi et al, evaluated the relative impact of different 3G drugs (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel) on the activity of first-line chemotherapy in advanced NSCLC by considering RR and progressive disease (PD), in 45 RCTs (N = 11,867 patients).^[3] They found the odds of obtaining an objective response to treatment similar across the different regimens. Different rates of disease control were observed, with gemcitabine chemotherapy associated with a significant 14% lower risk for immediate progression, whereas patients receiving paclitaxel-based treatment appear to be at a higher risk for having PD as their best response.^[3] However, OS was not assessed in this meta-analysis.

Gao et al, examined whether platinum plus gemcitabine or vinorelbine are equally effective in the treatment of advanced NSCLC.^[2] This publication only meta-analysis evaluated nine RCTs involving 2186 patients, and found that no differences in RR or one-year OS.^[2] Vinorelbine plus platinum regimens led to more frequent grade 3 or 4 neutropaenia, nephrotoxicity, constipation and phlebitis while gemcitabine plus platinum chemotherapy was associated with more grade 3 or 4 thrombocytopenia.^[2]

These meta-analyses collectively confirm better RR with 3G regimens compared with 2G but with differing toxicity profiles across the regimens and uncertainty or no difference in OS. A RCT of 1155 patients, evaluating four commonly used 3G platinum based regimens (vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and gemcitabine) similarly failed to demonstrate superiority (in OS and RR) of one regimen over another although toxicity differences were observed.^[4]

In the setting of first-line empirical chemotherapy, the study by Scagliotti et al compared the effectiveness of cisplatin and pemetrexed to cisplatin and gemcitabine in a RCT of 1,725 patients.^[5] This study confirmed non-inferiority of cisplatin/pemetrexed compared with cisplatin/gemcitabine for the overall population, but also confirmed (in pre-planned analyses), superiority of cisplatin/pemetrexed for OS compared with cisplatin/gemcitabine in patients with non-SCC histology (HR 0.81, 95% CI 0.70 - 0.94), with median OS 12.6 versus 10.9 months for adenocarcinoma histology (n = 847, and 10.4 versus 6.7 months for large cell carcinoma (n = 153).^[6] Conversely, in patients with SCC, there was a significant improvement in survival with cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/pemetrexed (n = 473; median OS 10.8 versus 9.4 months, respectively, HR 1.23 (95% CI 1.00 – 1.51, p = 0.05)). For cisplatin/pemetrexed, rates of grade 3/4 neutropaenia, anaemia, and thrombocytopenia (p = 0.001); febrile neutropaenia (p = 0.002); and alopecia (p = 0.001) were significantly lower, whereas grade 3 or 4 nausea (p = 0.004) was more common.

Gronberg et al compared carboplatin/pemetrexed to carboplatin/gemcitabine in a RCT of 436 patients with the primary endpoint of health-related quality of life.^[6] Compliance with completion of health-related QOL questionnaires was 87%. There were no significant differences for the primary health-related QOL endpoints, or in OS between the two treatment arms (pemetrexed/carboplatin, 7.3 months; gemcitabine/carboplatin, 7.0 months; P=0.63). Multivariate analyses and interaction tests did not reveal any significant associations between histology and survival. As in the Scagliotti study, rates of Grade 3/4 haematologic toxicity were less with carboplatin/pemetrexed.^[6]

Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[1], [4]
<p>3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	A	
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	A	

A meta-analysis by Hotta et al, examined the question of how treatment with single agent 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and irinotecan) compares with the same agent and a platinum agent.^[1] This meta-analysis evaluated 2374 patients from eight RCTs between 1994 – 2003. A greater than two-fold higher overall response rate (RR) was seen with platinum combination than the new agent alone [odds ratio = 2.32; 95% CI 1.68–3.20]. Platinum-based doublet therapy was associated with a 13% prolongation of overall survival (OS) (HR = 0.87; 95% CI = 0.80–0.94, P <0.001).^[1] Despite significant increases in the frequencies of various toxicities in patients receiving platinum-based doublets, no significant difference in treatment-related mortality was observed.^[1]

Baggstrom et al in their meta-analysis examined the effectiveness of 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine) as first-line monotherapy compared with best supportive care in five RCTS of 1029 patients from 1996 – 2000.^[2] One trial used 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin as the control arm. RR for the 3G regimens ranged from 12-20%. One-year survival favored the 3G agents over best supportive care with a summary absolute risk difference of 7% (95% CI: 2 - 12%). They calculated that the NNT for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.

Delbaldo et al examined the effectiveness of two-drug platinum combination chemotherapy compared with single agent therapy.^{[3][4]} This study evaluated 7175 patients from 29 RCTS but also included studies using older agents such as etoposide, vindesine and mitomycin C, as well as the modern 3G agents previously listed. Some of the studies included used a non-platinum combination in the comparator arm. Two-drug combination therapy was found to have a higher RR (OR, 0.42; 95% CI 0.37-0.47; p <.001). The absolute benefit was 13%, which corresponds to a two-fold increase in RR from 13% with a single-agent regimen to 26% with a doublet regimen.^[4] The benefit was higher when the control arm was an older drug (OR, 0.35) than when it was a newer drug (OR, 0.52) (P=.001). Two-drug combination therapy was associated with a significant increase in one-year survival (OR, 0.80; 95% CI, 0.70-0.91; P<.001)^[4] The absolute benefit was 5%, which corresponds to an increase in one-year survival from 30% with a single agent regimen to 35% with a doublet regimen. The benefit was higher when the control arm was an older drug than newer drug for both one-year survival rate (p=.03) and median survival (p=.007).^[4]

Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. Last reviewed September 2017	I	[1]
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities. Last reviewed September 2017	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity. Last reviewed September 2017		A

Delbaldo et al also examined the effectiveness of three-drug combination chemotherapy compared with two-drug combination chemotherapy.^[1] This study evaluated 4814 patients from 28 RCTS. Adding a third drug to a doublet regimen was associated with a significantly increased response rate (RR) (OR, 0.66; 95%CI, 0.58-0.75; p <.001).^[1] The absolute benefit was 8%, which corresponds to an increase in tumour RR from 23% (doublet regimen) to 31% (triplet regimen).^[1] There was no difference in RR whether the doublet regimens contained older or newer (3G) drugs (p=0.33). Adding a third drug to a doublet regimen did not improve one-year survival (OR, 1.01;95% CI, 0.85-1.21; P=0.88) and there was no significant difference according to the type of control regimens used (older drugs versus newer (3G) drugs) for both one-year survival rate (p =.28) and median survival (p =.36).^[1] However, grade 3/4 toxicity was more common in triplet regimens than in doublet regimens with ORs ranging from 1.4 to 2.9, except for neurological, renal, auditory and gastrointestinal toxic effects.^[1]

Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopenia than non-platinum combination therapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations. Last reviewed September 2017	I	[3]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. Last reviewed September 2017		B

D'Addario et al evaluated this question in a meta-analysis of 7633 patients from 37 RCTs between 1983 and 2002.^[1] Platinum-based therapy was associated with a 62% increase in the odds ratio (OR) for response rate (RR) (OR, 1.62; 95% CI, 1.46–1.8; $P < .0001$). The one-year overall survival (OS) was increased by 5% with platinum-based regimens (34% versus 29%; OR, 1.21; 95% CI, 1.09 to 1.35; $P = .0003$).^[1] However, no statistically significant increase in one-year survival was found when platinum therapies were compared to 3G-based combination regimens (OR, 1.11; 95% CI, 0.96 to 1.28; $P = .17$).^[1] The toxicity of platinum-based regimens was significantly higher for hematologic toxicity, nephrotoxicity, and nausea and vomiting, but not for neurotoxicity, febrile neutropenia rate, or toxic death rate.^[1]

Rajeswaran et al also evaluated this question in a meta-analysis of 4920 patients from 17 RCTs.^[2] Platinum-based doublet regimens were associated with a slightly higher one-year survival (RR = 1.08, 95% CI 1.01–1.16, $p = 0.03$), a greater response rate (RR = 1.11, 95% CI 1.02–1.21, $p = 0.02$), but with a higher risk of anaemia, nausea, and neurotoxicity.^[2] Cisplatin-based doublet regimens improved one-year survival (RR = 1.16, 95% CI 1.06–1.27, $p = 0.001$), complete response (RR = 2.29, 95% CI 1.08–4.88, $p = 0.03$), and partial response (RR = 1.19, 95% CI 1.07–1.32, $p = 0.002$), but with an increased risk of anaemia, neutropenia, neurotoxicity and nausea.^[2] Conversely, carboplatin-based doublet regimens did not increase one-year survival (RR = 0.95, 95% CI 0.85–1.07, $p = 0.43$). However, although carboplatin-based doublet regimens were associated with higher risk of anaemia and thrombocytopenia, there was no increased nausea and/or vomiting.^[2]

Li et al compared the activity, efficacy, and toxicity of gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in 2186 patients with untreated advanced NSCLC from four RCTs.^[3] A significant difference in RR favouring gemcitabine plus paclitaxel over carboplatin-based doublets was observed [OR = 1.20; 95% CI 1.02–1.42; $P = 0.03$], whereas the trend toward an improved one-year OS was not significant (OR = 1.07; 95% CI = 0.91–1.26; $P = 0.41$).^[3] An increased risk of grade 3/4 toxicities for patients receiving carboplatin-based chemotherapy was demonstrated.^[3]

What is the optimal duration of first-line chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>Extending the duration of first-line combination chemotherapy beyond four cycles of chemotherapy, in non-progressive patients, improves progression free survival but not overall survival, and at the expense of increased toxicity and potentially reduced quality of life.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[2], [1]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>First-line combination chemotherapy should in most cases be stopped at disease progression or after four cycles in patients with advanced NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		B
✓ Practice point?		
<p>The duration of first-line chemotherapy in a given patient in practice may be based on the benefit being obtained in terms of tumour response, the desire to delay tumour progression and improve or maintain quality of life balanced against treatment toxicity. In practice maximum benefit from first-line chemotherapy has usually been obtained by four cycles of treatment.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

By convention, many clinical trials evaluating chemotherapy in stage IV NSCLC capped treatment to a maximum of six cycles, often being limited due to toxicity. Efficacy assessments usually occurred after the second or third chemotherapy cycle at six to eight weekly intervals. Although several small randomised controlled trials (RCTs) have been conducted addressing the question of duration of treatment, there is a great deal of heterogeneity in the design of these studies in terms of the treatment regimens used, the scheduling and duration of chemotherapy being explored. Two systematic reviews have attempted to address the optimal duration of chemotherapy^{[1][2]}.

The study by Soon et al was designed to determine the effects of extending chemotherapy beyond a standard number of cycles. It evaluated 3,027 patients from 13 RCTs comparing a defined number of cycles with continuation of the same chemotherapy until disease progression, a larger defined number of cycles of identical chemotherapy, RCTs comparing a defined number of cycles of identical initial chemotherapy followed by additional cycles of an alternative chemotherapy.^[1]

The key findings were that extending chemotherapy appeared to significantly improve progression free survival (PFS; HR 0.75; 95% CI: 0.69 - 0.81; $p < .00001$) whereas the effect on overall survival (OS) was modest and less certain (HR, 0.92; 95% CI: 0.86 - 0.99; $P < .03$).^[1] Subgroup analysis revealed that the effects on PFS were greater for trials extending chemotherapy with 3G regimens rather than older regimens ($P < .003$).^[1] Extending chemotherapy was associated with more frequent adverse events in all trials where it was reported and impaired health related quality of life (QOL) in two of seven trials.^[1]

The study by Lima et al was designed to determine the effects of continuing first-line chemotherapy. It evaluated 1559 patients from seven RCTs (included in the Soon meta-analysis) comparing different durations of first-line treatment of advanced NSCLC^[2]. Treatment for more than four cycles was not associated with a decrease in mortality relative to shorter treatment (HR = 0.97; 95% CI = 0.84 - 1.11; $P = 0.65$)^[2]. Patients receiving more chemotherapy had significant longer progression-free survival (HR = .75; 95% CI = 0.60 – 0.85; $P < 0.0001$) than the group with shorter duration of treatment, but there was no difference in response rate (RR) and longer treatment was associated with more severe leucopaenia, although non-haematological toxicities were not significantly increased^[2].

The study by Lima et al more closely addressed the question of duration of first line chemotherapy, whereas the study by Soon et al, focused on whether more chemotherapy is better than a fixed amount. It, however, contains a more

heterogeneous mix of studies with a greater variety of regimens, including regimens not in use (involving alkylating agents). However, the overall study findings are not changed with the inclusion of these individual studies^[1]. Both studies agree in the finding that PFS is prolonged with longer chemotherapy however, a consistent improvement in overall survival was not observed. Given the toxicity associated with standard first-line chemotherapy, it appears reasonable to stop after four cycles of treatment. Continuing the same first line treatment beyond this should be individually based and consider the evidence for continuation or switch maintenance therapy discussed in detail in the section below.

Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>In carefully selected[^] patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival.</p> <p>[^]Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis, tumours invading or abutting major blood vessels, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4], [5]
<p>In carefully selected^{**} patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected^{**} patients with non-squamous cell carcinoma.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		B

Evidence summary	Level	References
<p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[8], [9], [11], [10]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		A

Evidence summary	Level	References
In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine . Last reviewed September 2017	I	[12], [13]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival. Last reviewed September 2017		B
Evidence summary	Level	References
In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab improves overall survival at the cost of increased toxicity when added to cisplatin and gemcitabine. Last reviewed September 2017	II	[16]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab may be considered in addition to cisplatin and gemcitabine, to improve overall survival. Last reviewed September 2017		B

There have been two phase III and one phase II RCT of chemotherapy +/- bevacizumab as first-line therapy in patients with stage IV NSCLC.^{[11][2][3]} The first study, a randomised phase II study by Johnston et al showed promising activity with bevacizumab but found an unexpectedly high incidence of pulmonary haemorrhage in patients with SCC.^[3] The study by Sandler et al examined carboplatin and paclitaxel +/- bevacizumab, whilst the study by Reck et al examined cisplatin and gemcitabine +/- bevacizumab.^{[11][2]} Consequently both subsequent PIII studies excluded patients with the following: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, tumours invading or abutting major blood vessels or medically uncontrolled hypertension. The overall safety and efficacy of chemotherapy and bevacizumab has been summarised in a meta-analysis of four trials with 2101 patients by Yang et al.^[4] Bevacizumab has been studied at high dose (HD: 15 mg/kg) or low dose (LD: 7.5 mg/kg) every three weeks with chemotherapy.

Yang et al found that neither HD or LD bevacizumab improved one-year survival when added to chemotherapy.^[4] However, the addition of HD bevacizumab increased two-year overall survival (OS) (RR 1.24; 95% CI 1.04 – 1.49) and tumour response rate (RR 1.69; 95% CI 1.21-2.35).^[4] However in an independent systematic review by Botrel et al, although an OS benefit was observed with HD bevacizumab (HR 0.89, 95% CI 0.8 – 1.0, p =0.04), there was moderate statistical heterogeneity (Chi2 = 5.09, 3df, p = 0.17; I2 = 41%), making this finding less certain. Progression free survival (PFS) was improved with both LD bevacizumab (HR 0.76; 95% CI 0.64-0.90) and HD bevacizumab (HR 0.73; 95% CI 0.65-0.81).^{[4][5]} However, HD bevacizumab was associated with an increase in treatment related deaths (RR 2.07, 95% CI 1.19-3.59). Patients treated with HD bevacizumab experienced more hypertension, headaches, haemoptysis, neutropaenia and rash than patients on chemotherapy alone.^[4] In the phase III trials bevacizumab was continued if tolerated until disease progression.

In the 2nd line setting, Garon et al found that ramucirumab + docetaxel improved overall survival compared to docetaxel + placebo in patients with stage IV NSCLC.^[9] However, only 14-15% of patients in this study had previously received bevacizumab, limiting the applicability of the results.

With regard to the small molecule TKIs, Scagliotti et al reported the outcomes of their phase III RCT evaluating the efficacy and safety of sorafenib, in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients.^[7] The study was terminated after the interim analysis concluded that the study was highly unlikely to meet its primary end point for OS. A pre-specified exploratory analysis revealed that patients with squamous cell histology had greater mortality in arm A than in arm B (HR 1.85; 95% CI 1.22 to 2.81).

Chemotherapy and anti-EGFR TKIs

Following the discovery of the first generation EGFR TKIs gefitinib and erlotinib, four first-line placebo controlled RCTs were undertaken, evaluating the efficacy of the addition of these agents to two commonly used chemotherapy regimens (carboplatin/paclitaxel and cisplatin/gemcitabine).^{[8][9][10][11]} In all four trials the addition of the EGFR TKIs, gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen did not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP) compared with chemotherapy alone.

Chemotherapy and anti-EGFR with the Mab cetuximab

The first monoclonal antibody to EGFR to enter the clinic was cetuximab. Two meta-analyses have summarised the evidence for the addition of cetuximab to standard chemotherapy, from four RCTs with 2018 patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry (IHC), two of which were phase III RCTs.^{[12][13][14][15]} Both meta-analyses concur in finding that overall survival was improved by the addition of cetuximab to chemotherapy (HR 0.87; 95%CI, 0.79–0.96; p = 0.004)^[13] and overall response rate was increased (50% increase (odds ratio (OR) = 1.48; (CI = 1.22–1.80); p < 0.0001). PFS whilst improved with the addition of cetuximab to chemotherapy was not significantly better than chemotherapy alone (HR, 0.91; 95%CI, 0.83–1.00; p = 0.06).^{[12][13]} Of the two Phase III trials, only the Pirker study which added cetuximab to cisplatin/vinorelbine was positive for survival, whilst the Lynch study, which added cetuximab to carboplatin/paclitaxel showed improved RR but not PFS or OS.^{[14][15]} The addition of cetuximab was associated with increased grade 3/4 rash and infusion reactions.^{[12][13]} In the phase III trials cetuximab was continued if tolerated until disease progression.

What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC?

✓ Practice point?

As overall quality of life does not seem to differ across the different chemotherapy regimens, the choice of chemotherapy in an individual patient may involve discussion regarding expected toxicities and the patient's preferences.

Last reviewed September 2017

Many of the aforementioned clinical trials have formally included patient rated QOL evaluation usually as a secondary endpoint. The overall effect of common chemotherapy regimens on health related QOL in NSCLC is probably best summarised in the meta-analysis by Tanvetyanon et al.^[1] This study identified 14 RCTs from 1998 – 2005 with 6665 patients to determine differences in QOL between the regimens studied. Of these, 13 trials using a validated QOL instrument were included for review. The meta-analysis found QOL reporting/analysis techniques were heterogeneous. Nine RCTs reported the rate of completed baseline assessment and compliance survivors at analysis of greater than 50%, for data synthesis.^[1] Of these, only one trial found a significant difference in QOL between the comparator arms: paclitaxel plus cisplatin was better than teniposide plus cisplatin. However, teniposide is not used in practice today. Based on this review, it seems unlikely that a major difference exists in the global QOL associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.^[1] Furthermore, the authors concluded that although the available QOL reporting formats are largely acceptable, a lack of uniformity in analysis and a poor compliance to QOL assessment made between-trial comparisons difficult.^[1]

A large single RCT of 926 patients (not included in the Tanvetyanon meta-analysis^[1]) comparing docetaxel and cisplatin (DC) or carboplatin (DCb) with cisplatin /vinorelbine (VC) also examined QOL using the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) and the general EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D).^[2] DC and DCb were superior to VC in the QoL outcomes assessed except for the difference between DC and VC in LCSS "QOL today", which was not significant.^[2]

There does not appear to be any major difference evident in the global quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.^[1]

What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life. Last reviewed September 2017	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity. Last reviewed September 2017		B
Evidence summary	Level	References
There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) . Last reviewed September 2017	II	[8]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily. Last reviewed September 2017		B
✓ Practice point?		
Decision-making on treatment in poor performance status patients may weigh up benefits against toxicity and patient preferences. Whilst a single agent 3G chemotherapy is an option in unselected patients, patients with known activating EGFR MTs should be considered for first line EGFR TKIs as the magnitude of benefit is greater and toxicity profile more favourable. Last reviewed September 2017		

Most studies with cytotoxic chemotherapy have been evaluated in "fit" patients, predominantly with PS 0 or 1. Patients with PS 2 are generally considered a poor prognostic group and at higher risk of toxicity, particularly from cytotoxic chemotherapy. Attempts to improve outcomes in this poor performance group population (PS 2) of patients with advanced NSCLC have been challenging with trials focused on the use of less toxic regimens or monotherapy with 3G agents or anti-EGFR TKIs.

Liu et al undertook a systematic review of phase II and III studies to examine the safety and efficacy of EGFR TKI monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status.^[1] No randomised controlled trials (RCTs) were identified. Fifteen single arm phase II studies (1425 patients) were evaluated to determine pooled estimates for RR and safety. The

pooled RR (95% CI) to EGFR TKIs for unselected populations was 6% (3–8%), which compares with 9% (6–13%) reported by single-agent 3G chemotherapy trials. By summary comparison only, toxicity profiles were more favourable for the EGFR TKIs than chemotherapy. This study confirms the feasibility of treatment in the poor PS population but does not provide information on the overall benefit of such treatment.

Baggstrom et al reported a meta-analysis of five trials (n =1029 patients) compared 3G single agents with BSC. Four of the trials included a BSC control arm, and one trial included 5-fluorouracil (5FU)/ leucovorin as the control arm.^[2] Response rates for the 3G agents ranged from 12% to 20%. One-year survival favored the 3G agents over BSC with risk difference of 7% (95% CI: 2% to 12%).^[2] The number needed to treat for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.^[2] These five trials evaluated single agent vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine.^{[3][4][5][6][7]} The study by Crawford et al of single agent vinorelbine included 50% of patients with low PS, the vinorelbine study by Gridelli et al in patients over 70 included 24% of patients with PS 2, the paclitaxel study by Ranson et al included 15% PS 2 patients, the docetaxel study by Roszkowski et al, included 20% PS 2 patients whilst the gemcitabine study by Anderson et al was mainly in low PS patients.^{[3][4][5][6][7]} The study by Anderson et al of gemcitabine versus best supportive care evaluated QOL as its primary endpoint and confirmed better QOL and reduced disease-related symptoms compared with those receiving best supportive care alone, although breathlessness was least well palliated and OS was no different.^[5] Quality of life was also in favour of paclitaxel, docetaxel and vinorelbine (versus best supportive care) in the respective studies.^{[4][6][7]}

In the second-line setting, several of the key RCTs that evaluated the efficacy of EGFR TKIs have included PS 2 or greater patients.^{[8][9][10]} Both the placebo controlled trials of gefitinib and erlotinib enrolled > 30 % of patients with PS 2, whilst the study by Kim et al comparing gefitinib to docetaxel included 11% of PS 2 patients. In the BR21 study, analysis of benefit by the PS 2 and 3 subgroups that received erlotinib versus placebo demonstrated a benefit in OS (HR 0.8; 95% CI 0.5-1.1 (PS 2); 0.4-1.3 (PS 3)), which compares with OS HR 0.7 for the overall population. (0.6-0.9).^[8] Thatcher et al, demonstrated the direction of benefit to be in favour of gefitinib over placebo in the OS analysis by sub-populations (30% of patients with PS2).^[9] In the small PS2 sub-population in the study by Kim et al comparing gefitinib with docetaxel, the direction of benefit favoured gefitinib but the confidence limits were wide.^[10] Overall, confident conclusions cannot be made for benefit from gefitinib in unselected PS 2 or more patients. However, given the magnitude of benefit observed with gefitinib in first line patients with activating EGFR gene mutations (GMT+, described in the section below)^[11], it would be reasonable to expect that EGFR GMT + "selected" patients may still potentially benefit from an EGFR TKI, even if of poor performance status, given the size of the observed benefit and relatively low toxicity.

Passiglia F et al., 2020 [45].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [10]

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

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

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

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

Recommendations

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

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with EGFR/ALK wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS \geq 50 %, first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice	Strong for
Low	For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option.	Conditional for
Moderate	For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS \geq 1 %), should be considered as a treatment of choice	Strong for
Very low	For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option.	Conditional for

Table 1

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

Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for
----------	--	------------

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2020) am 15.05.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps*):ti,ab,kw
5	{AND #2, #3, #4}
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	{OR #1, #5, #6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from May 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.05.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	((((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]
4	(#2 AND #3) OR #1
5	(#4) AND (((advanced[tiab] OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab] or relaps*[tiab])
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR

#	Suchfrage
	((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
7	((#6) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.05.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	Lung Neoplasms/*therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/*standards
4	(((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab])
5	(((((((((tumor[Tiab]) OR tumors[Tiab]) OR tumour*[Tiab]) OR carcinoma*[Tiab]) OR adenocarcinoma*[Tiab]) OR neoplasm*[Tiab]) OR sarcoma*[Tiab]) OR cancer*[Tiab])
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
10	(((#9) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Addeo A, Banna GL, Metro G, Di Maio M.** Chemotherapy in combination with immune checkpoint inhibitors for the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and literature-based meta-analysis. *Front Oncol* 2019;9:264.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
3. **Cao R, Ma JT, Zhang SL, Sun L, Liu Y, Zhang XY, et al.** Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(11):5033-5046.
4. **Chen JH, Yang JL, Chou CY, Wang JY, Hung CC.** Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):9686.
5. **Chen RL, Zhou JX, Cao Y, Li SH, Li YH, Jiang M, et al.** The efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced squamous-cell lung cancer: a meta-analysis of 3112 patients. *Immunotherapy* 2019;11(17):1481-1490.
6. **Chen S, Hu B, Li H.** A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:7691-7697.
7. **Chen Y, Zhou Y, Tang L, Peng X, Jiang H, Wang G, et al.** Immune-checkpoint inhibitors as the first line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2019;10(25):6261-6268.
8. **Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S.** Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 2019;134:127-140.
9. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT.** Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 19.05.2020]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
10. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Tumori* 2019;105(5_suppl):3-14.
11. **Frederickson AM, Arndorfer S, Zhang I, Lorenzi M, Insinga R, Arunachalam A, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy* 2019;11(5):407-428.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 01. August 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 18.08.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin vom 02. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 18.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4240/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-473_BAnz.pdf.

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) vom 02. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4237/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486.pdf.
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 3. August 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-274.pdf.
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 4. April 2019 - Duravalumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-405/2019-04-04_Geltende-Fassung_Durvalumab_D-402.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 4. Februar 2016 - Nivolumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-186/2016-02-04_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-184.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 15. September 2016 - Necitumumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-227/2016-09-15_Geltende-Fassung_Necitumumab_D-221.pdf
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 16. März 2018 - Atezolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-314/2018-03-16_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-313.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 18. Juni 2015 - Nintedanib [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-155/2015-06-18_Geltende-Fassung_Nintedanib_D-147.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 - Dabrafenib (BRAF-V600 Mutation) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-289/2017-10-19_Geltende-Fassung_Dabrafenib_nAWG_D-285.pdf
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 2017 - Trametinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-288/2017-10-19_Geltende-Fassung_Trametinib_nAWG_D-284.pdf
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 19. September 2019 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (plattenepithelial), Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019.

- [Zugriff: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-453/2019-09-19_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-448.pdf.
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 19. September 2019 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 07.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-452/2020-01-28_Geltende-Fassung_Pembrolizumab-nAWG_D-447.pdf.
 25. **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: 19.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-232/2016-10-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-231.pdf.
 26. **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.
 27. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al.** Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3484-3515.
 28. **Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1608-1632.
 29. **Hess LM, DeLozier AM, Natanegara F, Wang X, Soldatenkova V, Brnabic A, et al.** First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018;10(12):6677-6694.
 30. **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.
 31. **Kim R, Keam B, Hahn S, Ock CY, Kim M, Kim TM, et al.** First-line pembrolizumab versus pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2019;20(5):331-338 e334.
 32. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
 33. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
 34. **Li S, Zhang S, Liu J, Yang C, Zhang L, Cheng Y.** The effect of PD-L1/PD-1 immunotherapy in the treatment of squamous non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Thorac Dis* 2019;11(11):4453-4463.

35. **Liu J, Li C, Seery S, Yu J, Meng X.** Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1746112.
36. **Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G.** First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): a systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2019;11(7):2899-2912.
37. **Liu Y, Zhou S, Du Y, Sun L, Jiang H, Zhang B, et al.** Efficacy and safety of programmed death 1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:4619-4630.
38. **Luo W, Wang Z, Tian P, Li W.** Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(10):1851-1859.
39. **Lv WW, Zhang JJ, Zhou XL, Song Z, Wei CM.** Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(23):e15806.
40. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3488-3515.
41. **National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG).** Diagnosis, staging and treatment of patients with Lung Cancer [online]. 01.11.2017. Dublin (IRE): Department of Health; 2017. [Zugriff: 19.05.2020]. (National Clinical Guideline; Band 16). URL: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>.
42. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 03.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 19.05.2020]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
43. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 19.05.2020]. (NICE technology appraisal guidance; Band 531). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>.
44. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 19.05.2020]. (NICE technology appraisal guidance; Band 557). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557>.
45. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;146:102858.
46. **Peng TR, Wu TW.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Thorac Cancer* 2019;10(5):1176-1181.
47. **Shen K, Cui J, Wei Y, Chen X, Liu G, Gao X, et al.** Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018;10(12):6636-6652.
48. **Tun AM, Thein KZ, Thein WL, Guevara E.** Checkpoint inhibitors plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Future Sci OA* 2019;5(9):Fso421.
49. **Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EMK, Gois AFT, de Castria TB, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung

- cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(1):Cd009256. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub3>.
50. **Wang C, Qiao W, Jiang Y, Zhu M, Shao J, Wang T, et al.** The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2020;235(5):4913-4927.
 51. **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.
 52. **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.
 53. **Zhou Y, Chen C, Zhang X, Fu S, Xue C, Ma Y, et al.** Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):155.
 54. **Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al.** First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):120.

Anhang

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group 	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

Abbildung 2: NHMRC Evidence Hierarchy (Australian Government Cancer Council Australia)

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-237**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

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

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der Erstlinienbehandlung des NSCLC mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder metastasiertem NSCLC? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit zuvor unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist die systemische Therapie, bei Patienten mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und ohne Nachweis einer aktivierenden, genetischen Aberration als

- Kombination eines PD-1- oder PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitors mit platinhaltiger Chemotherapie
- Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor
- platinhaltige Chemotherapie bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie.

Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, bei denen keine Therapieoption mit kurativer Intention besteht, werden wie Patienten im Stadium IV behandelt.

Kontakt

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

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

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.

Fragestellung

Gefragt wird zuerst nach der Erstlinienbehandlung des NSCLC mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind. Die Fragestellung ist nicht eindeutig. Die medizinisch relevante Frage ist, ob beim individuellen Patienten in diesem Tumorstadium eine kurative Therapieoption besteht. Wir beantworten die Fragestellung für Patienten, bei denen keine kurative Therapieoption besteht. Gefragt wird auch nach der Erstlinienbehandlung des NSCLC bei Patienten mit metastasiertem NSCLC und derselben biologischen Konstellation. Die medizinisch relevante Frage ist auch hier, ob beim individuellen Patienten in diesem Tumorstadium eine kurative Therapieoption besteht. Wir beantworten die Fragestellung für Patienten, bei denen keine kurative Therapieoption besteht.

Stand des Wissens

Die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms [NSCLC] erfolgt stadienabhängig [1 - 3], siehe [Abbildung 1](#). Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve, der kardiovaskulären Situation und Komorbiditäten. Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen ist die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung.

Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

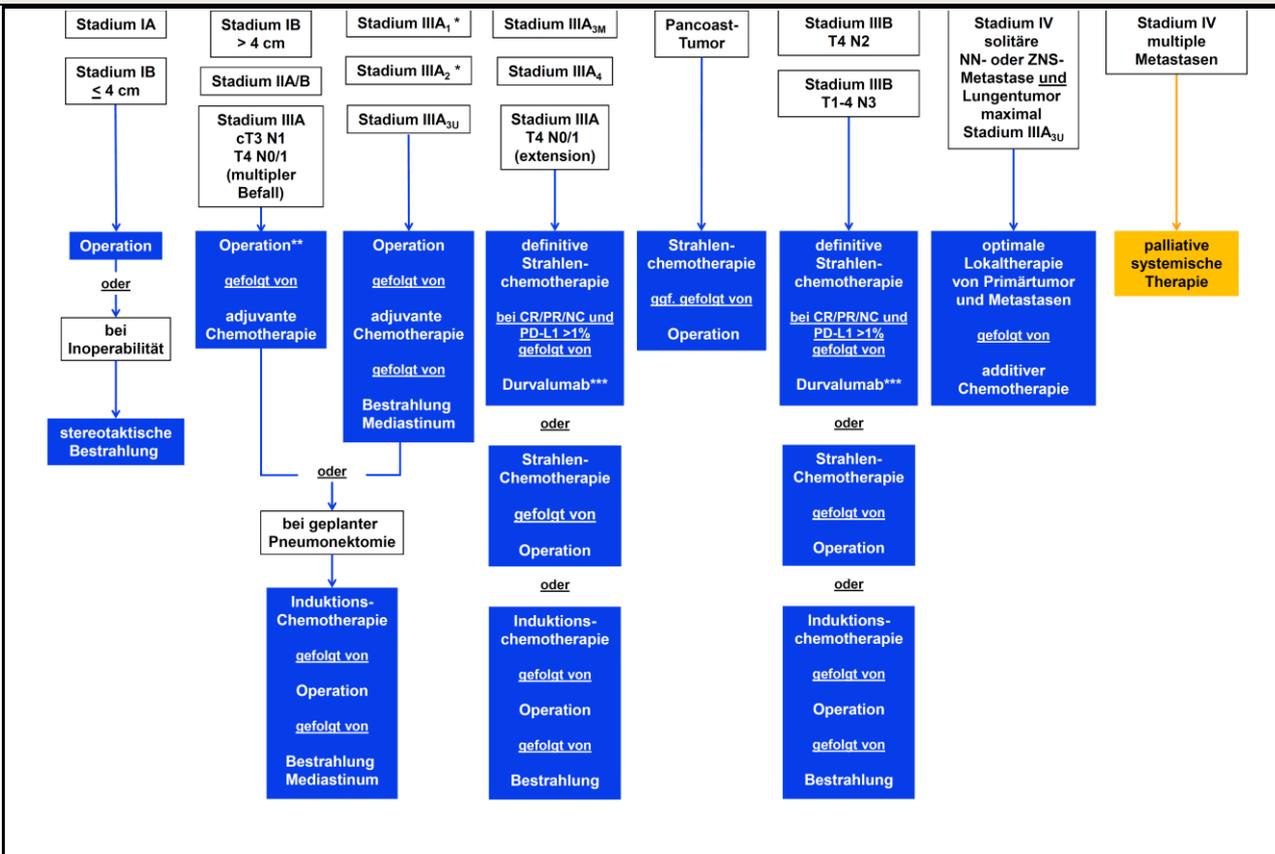
Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.



Legende: kurative Intention; palliative Intention;

* klinische Stadien;

** individuelle Konzepte bei den Stadien IIIA cT3N1 und T4N0/1 in Abhängigkeit von den benachbarten, infiltrierten Strukturen (z. B. Wirbelkörper, Mediastinum, große Gefäße)

*** siehe Lungenkarzinom Zulassung;

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

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

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.

In Ergänzung zu diesem Algorithmus gibt es Patienten

- im Stadium III, bei denen eine kurative Therapie durch lokale Maßnahmen (Operation, Bestrahlung), ggf. in Kombination mit systemischer Therapie ((neo)adjuvante Chemotherapie, adjuvante Immuntherapie) nicht möglich ist
- im Stadium IV mit solitären Metastasen im Stadium M1b, bei denen eine kurative Therapie möglich ist, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen.

Wir beantworten die Frage für Patienten im fortgeschrittenen Stadium III und IV, bei denen eine Therapie in kurativer Intention nicht möglich ist.

35 – 40 % der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten ist der Therapieanspruch palliativ [1, 2, 3]. Bei Patienten mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel palliativ. Die mediane Überlebenszeit lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Die aktuellen Therapie-Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie bei Patienten ohne prädiktive Treibermutation ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

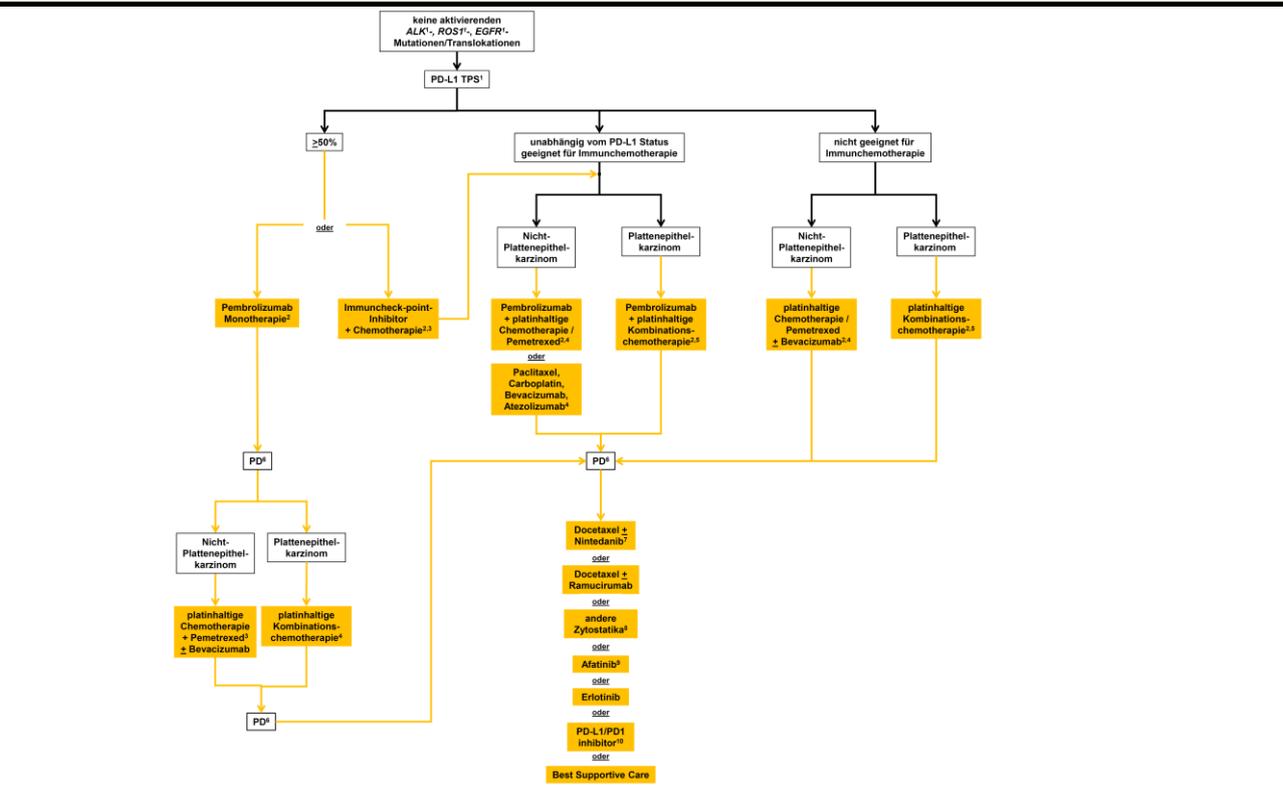
Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.



Legende: ¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); ²wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; 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-Plattenepithelkarzinom; ⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; ¹⁰ PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (TPS $\geq 1\%$); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; ¹¹ PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (TPS $\geq 1\%$);

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

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

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.

Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Patientenmanagement.

Bei Patienten mit Expression des Immunmarkers PD-L1 auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen, und ohne genetische Aberrationen, für die zielgerichtete Arzneimittel zugelassen sind, gelten folgende Empfehlungen:

- Die Monotherapie mit dem Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab führt gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; 30,2 vs 14 Monate), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,50 Median 4,3 Monate) und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen [4, 5]. Daten eines Vergleichs von Pembrolizumab Monotherapie gegenüber Pembrolizumab + Kombinationschemotherapie liegen bisher nicht vor.
- Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Chemotherapie ist eine Alternative [6 - 9]. Patienten mit einer hohen Tumorlast und einem hohen Remissionsdruck könnten besonders von einer Kombinationstherapie profitieren.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der Erstlinienbehandlung des NSCLC mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder metastasiertem NSCLC, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen

Ja. Bei Patienten in sehr reduziertem Allgemeinzustand, vor allem aufgrund von Komorbidität, wird die Therapieintensität angepasst oder als Best Supportive Care durchgeführt.

Referenzen

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO,

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

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

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.

SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>

2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl3:iii27-39, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199)
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
6. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 378:2078-2092, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
7. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 378:2288-2301, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
8. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:924-937, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
9. Paz-Ares L, Luft A, Vicent D et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. New Engl J Med 379:2040-2051, 2018. DOI : [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865)

Stellungnehmer

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

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

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.