



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

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

Atezolizumab

Vom 2. April 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18
5. Beschluss.....	21
6. Anhang.....	39
6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger.....	39
B. Bewertungsverfahren	50
1. Bewertungsgrundlagen.....	50
2. Bewertungsentscheidung	50
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
2.2 Nutzenbewertung	50
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	50
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
2.2.4 Therapiekosten.....	50
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	51
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	52
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	56
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	57
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	57
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	59
5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG.....	59
5.2 Stellungnahme Astra Zeneca GmbH	90

5.3	Stellungnahme Sanofi-Aventis GmbH	104
5.4	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	109
5.5	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH	116
5.6	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	121
5.7	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	126
5.8	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	132
5.9	Stellungnahme DGHO, AIO.....	146
5.10	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungs-medizin e. V.	177
D.	Anlagen	184
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	184
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	201

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 3. September 2019 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Oktober 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq®) gemäß Fachinformation

Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

2.1.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin und Etoposid
- oder*
- Carboplatin und Etoposid

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

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 Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Ifosfamid, Lomustin und Vincristin.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) und eine Strahlentherapie in Betracht.

Eine PCI wird nach der vorliegenden Evidenz für diejenigen Patienten empfohlen, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben. Es handelt sich bei der PCI somit um eine der Erstlinienchemotherapie nachgelagerte Behandlungsoption, im Fall einer kompletten oder partiellen Remission. Daneben kommen gemäß den Leitlinienempfehlungen prinzipiell weitere strahlentherapeutische Interventionen in Betracht. So wird für Patienten mit bereits initial vorliegender Hirnmetastasierung die frühzeitige Anwendung einer Schädelbestrahlung, bei Patienten mit sehr guter Remission der Fernmetastasierung auch eine Primärtumorbestrahlung oder für Patienten mit Bedarf eine symptomorientierte, palliative Bestrahlung überwiegend zur Schmerzlinderung oder Komplikationsvorbeugung empfohlen.

Die genannten strahlentherapeutischen Interventionen werden somit entweder nachgelagert zur Erstlinienchemotherapie (und in Abhängigkeit des Ansprechens auf diese) angewendet oder kommen nur für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet in Betracht. Sie werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Ihr Einsatz als zusätzliche Therapieoption bleibt hiervon unberührt.

- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – Teil A: Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease.

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

In den vorliegenden Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im extensiven Stadium durchweg der Einsatz von Etoposid in Kombination mit entweder Cisplatin oder Carboplatin empfohlen. Gemäß der S3-Leitlinie² können Cisplatin und Carboplatin als gleich wirksam angesehen werden,

² S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langvers. 1.0, 2018.

allerdings wird aufgrund der niedrigeren Nebenwirkungsrate die Anwendung von Carboplatin präferiert. Andere Leitlinien differenzieren in ihren Therapieempfehlungen dagegen nicht zwischen Carboplatin und Cisplatin.

Darüber hinaus finden sich zum Teil schwächere Empfehlungen für Irinotecan in Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin). Irinotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, jedoch gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig (siehe unter zu 3.). Die Verordnungsfähigkeit von Irinotecan mit einem Platinpräparat ist allerdings nur für Patienten gegeben, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre. Daher kommt eine Kombinationstherapie aus Irinotecan und einem Platinpräparat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht.

In der Gesamtbetrachtung werden daher die Kombinationstherapien Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten und gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie IMpower133 vorgelegt.

Insgesamt wurden zu Studienbeginn in die Hauptkohorte (globale Kohorte) der Studie IMpower133 403 erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) und einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen. Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn diese behandelt und zum Zeitpunkt des Einschlusses asymptomatisch waren. Die Anteile dieser Patienten betragen in IMpower133 im Interventionsarm lediglich 8,5 % und im Vergleichsarm 8,9 %. Patienten mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 waren ausgeschlossen. Symptomatische Hirnmetastasen umfassen sowohl unkontrollierte Hirnmetastasen (i.e. mit Hirndruckzeichen), für die die Therapie mit PD-L1 Inhibitoren nicht empfohlen wird, als auch symptomatische, jedoch kontrollierte Hirnmetastasen (z.B. mit fokalen neurologische Herdsymptomen, aber ohne Hirndruck), für die die Therapie mit PD-L1 Inhibitoren nach Auffassung der klinischen Experten nicht *per se* ausgeschlossen ist. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-PS, Geschlecht und dem Vorhandensein von Hirnmetastasen.

Die Patienten des Interventionsarms erhielten über insgesamt vier Zyklen Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab allein. Die Patienten des Vergleichsarms erhielten über vier Zyklen Carboplatin in Kombination mit Etoposid und Placebo, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Placebo.

Co-primäre Endpunkte der Studie sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Behandlung der Patienten erfolgt bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligung oder bis zum Tod. Atezolizumab kann dabei im Ermessen des Prüfarztes auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen besteht. Hinsichtlich der Behandlung nach Ende der Studienmedikation gibt es keine Einschränkungen.

Zusätzlich zur globalen Kohorte wird eine weitere Kohorte in China (chinesische Kohorte) mit gleichem Studienprotokoll untersucht. Die Kohorte in China umfasst insgesamt 110 Patienten, von denen 57 dem Interventionsarm und 53 dem Kontrollarm zugeteilt sind. Die Rekrutierung dieser Kohorte erfolgte nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte, nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers zum Zwecke der Zulassung in China.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden die Ergebnisse zur chinesischen Kohorte unter Angabe von regulatorischen Gründen, von unterschiedlichen Baselinecharakteristika im Vergleich zur globalen Kohorte und einer mangelnden Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, jedoch ergänzend in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung dargestellt.

Die Ergebnisse zur globalen Kohorte und zur chinesischen Kohorte wurden indes vom IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Zum einen da sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit zeigte, zum anderen da im Rahmen der Metaanalysen keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen zu beobachten war.

Im Stellungnahmeverfahren wurde die Relevanz der chinesischen Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung seitens der medizinischen Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt. Einerseits wurde, angesichts von unterschiedlichen Baselinecharakteristika zwischen den beiden Kohorten beispielsweise in Bezug auf Alter, Geschlecht, Anteilswerten von Nie-Rauchern und Patienten mit Hirnmetastasen und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der medizinischen Versorgungsstandards, eine metaanalytische Einbeziehung der chinesischen Kohorte in die Nutzenbewertung als schwer nachvollziehbar beschrieben. Andererseits wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen möglichst die gesamte verfügbare Evidenz zu betrachten, um insbesondere aufgrund des vergleichsweise hohen Anteilswertes der chinesischen Kohorte an der Gesamtpopulation in Höhe von 20 % Verzerrungen durch Datenselektion zu vermeiden.

In der Gesamtbetrachtung zur Fragestellung der Relevanz der chinesischen Kohorte hält es der G-BA im vorliegenden Fall für sachgerecht diese in die Bewertung einzubeziehen. Dem liegt zugrunde, dass die chinesische Kohorte zunächst prinzipiell geeignet ist die Fragestellung der Nutzenbewertung mit der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zu beantworten. Weiterhin zeigt sich, wie zuvor beschrieben, keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vorliegenden Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit sowie in keiner der vom IQWiG durchgeführten Metanalysen statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen. Zudem trägt die chinesische Kohorte mit 20 % der gesamten Studienpopulation in relevantem Ausmaß zu der zur Verfügung stehenden Evidenz bei.

Für die vorliegende Bewertung wird daher, sofern vorhanden, die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Kohorten der Studie IMpower133 herangezogen. Dabei liegen für beide Kohorten jeweils mehrere Datenschnitte vor. Für die globale Kohorte liegt ein erster Datenschnitt vom 24.04.2018 zur primären Analyse des PFS sowie zur Interimsanalyse des Gesamtüberlebens vor. Daneben Ergebnisse zu einem zweiten Datenschnitt vom 24.01.2019, der ursprünglich als finale Analyse des Gesamtüberlebens geplant war, jedoch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA

angefordert wurde. Für die chinesische Kohorte entspricht der erste Datenschnitt vom 29.10.2018 der geplanten primären Analyse des PFS. Der zweite Datenschnitt vom 24.01.2019 entspricht der ersten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zur chinesischen Kohorte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ein dritter Datenschnitt vom 31.07.2019 eingereicht. Dieser stellt laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers die Grundlage für die Zulassung in China dar.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert, für das Gesamtüberleben auf Basis der Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.01.2019 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 31.07.2019 für die chinesische Kohorte; für die Endpunkte zu Nebenwirkungen, mit Ausnahme der spezifischen UE, auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 31.07.2019 für die chinesische Kohorte; für spezifische UE auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 24.01.2019 für die chinesische Kohorte; für die übrigen Endpunkte auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 29.10.2018 für die chinesische Kohorte.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie IMpower133 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. In der globalen Kohorte verstarben bis zum Datenschnitt vom 24.01.2019 im Interventionsarm 142 Patienten (70,6 %) und im Vergleichsarm 160 Patienten (79,2 %). Innerhalb der chinesischen Kohorte verstarben im Interventionsarm und Kontrollarm jeweils 41 Patienten (71,9 % vs. 77,4 %) zum Datenschnitt vom 31.07.2019.

In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Etoposid (HR: 0,79 [95 %-KI: 0,65; 0,97], $p = 0,026$).

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der Studie IMpower133 eine geringe Verlängerung des Gesamtüberlebens und damit ein geringer Zusatznutzen vor.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS stellt einen co-primären Endpunkt der Studie IMpower133 dar und ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach RECIST oder des Todes durch jegliche Ursache. Das PFS war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Interventionsarm der globalen Kohorte gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 0,9 Monate im Median verlängert (5,2 vs. 4,3 Monate im Median; (HR: 0,77 [0,62; 0,96]; $p < 0,017$). In der chinesischen Kohorte zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Kohorten liegt nicht vor.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der

Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie IMpower133 durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 erhoben.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert liegt in keiner Symptomskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Für die Auswertung des Gesundheitszustands der Studienpatienten legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

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

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigt sich bezüglich der Symptomatik und dem Gesundheitszustand kein Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie IMpower133 von den Patienten berichtet und mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert liegt in keiner Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie Impower133 haben nahezu alle Patienten in den Interventions- und Kontrollarmen beider Kohorten ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie IMpower133 haben in der globalen Kohorte ca. 37 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 35 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfahren. Bei der chinesischen Kohorte betragen die Anteilswerte ca. 37 % für den Interventionsarm und ca. 27 % für den Vergleichsarm. In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) haben jeweils ca. 69 % der Patienten im Intervention- und Vergleichsarm der globalen Kohorte erfahren. Bei der chinesischen Kohorte betragen die Anteilswerte ca. 81 % für den Interventionsarm und ca. 83 % für den Vergleichsarm. In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Therapieabbruch wegen UE

Im Interventionsarm der globalen Kohorte haben ca. 11 % und im Vergleichsarm ca. 3 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. In der chinesischen Kohorte haben ca. 12 % der Patienten im Interventionsarm aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung abgebrochen, im Vergleichsarm kein Patient. Somit kann für die chinesische Kohorte kein Effektschätzer berechnet werden und eine metaanalytische Auswertung zu beiden Kohorten ist nicht verfügbar. Die Bewertung basiert daher auf der Ereigniszeitanalyse zur globalen Kohorte. Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

In diesem Zusammenhang wird der vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme vorgetragene Einschätzung zu diesem Endpunkt, dass der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im vorliegenden Fall nicht patientenrelevant sei, weil zumeist nur die zusätzliche Gabe von Atezolizumab bzw. Placebo abgebrochen wurde, nicht gefolgt. Auch der Abbruch von einer Komponente eines Behandlungsregimes erfolgt infolge des Eintretens eines derart bedeutsamen unerwünschten Ereignisses, dass zur Folge hat, dass die Behandlung nicht mehr toleriert wird und abgebrochen werden muss. Somit stellt dieser Abbruch als Indikator für das Auftreten eines bedeutsamen unerwünschten Ereignisses ein patientenrelevantes Ereignis dar.

Spezifische UE

Da vom pharmazeutischen Unternehmer insbesondere für die chinesische Kohorte nicht sämtliche erforderlichen Ereigniszeitanalysen für eine vollständige Betrachtung spezifischer UE vorgelegt wurden, erfolgt die Bewertung hierzu anhand von relativen Risiken, um eine gemeinsame Betrachtung für beide Kohorten zu ermöglichen.

Dabei zeigen sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bezüglich immunvermittelter UEs, immunvermittelter schwerwiegender UEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad 3 und 4).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen negative Effekte für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid durch eine Zunahme von Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich negative Effekte auch im Bereich der spezifischen UE durch eine Zunahme immunvermittelter UEs, immunvermittelter schwerwiegender UEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad 3 und 4).

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) liegen Ergebnisse der Studie Impower133 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Die Bewertung basiert, sofern möglich, auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden in dieser Studie untersuchten Kohorten (globale und chinesische Kohorte).

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid führt im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Etoposid zu einer im Ausmaß geringen Verlängerung des Gesamtüberlebens, die als geringer Zusatznutzen eingestuft wird.

Bezüglich der Morbidität, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 bzw. der visuellen Analogskala des EQ-5D, liegen keinerlei Unterschiede vor. Insbesondere zeigten sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen SCLC ist in der Regel ausgeprägt und für den Patienten belastend. Effekte auf die Symptomatik sind somit für die Patienten bedeutsam.

Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich in den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 keinerlei Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Dem gegenüber stehen Nachteile bei den Abbrüchen wegen UE, zudem zeigt sich im Detail im Bereich der spezifischen UE eine Zunahme immunvermittelter UE, immunvermittelter schwerwiegender UE und immunvermittelter schwerer UE (CTCAE-Grad 3 und 4).

In der Gesamtbewertung wird festgestellt, dass der positive Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwar einerseits nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird, andererseits die Nachteile bei den Nebenwirkungen diesen positiven Effekt aber auch nicht gänzlich aufwiegen. In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA im vorliegenden Fall somit zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen überwiegt. Daher wird für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ein geringer Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten, Phase III-Studie IMpower133. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte Gesamtüberleben und Therapieabbrüche wegen UE als niedrig eingestuft. Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich dagegen daraus, dass der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen, die in die Studie eingeschlossen wurden sehr niedrig war und zu Patienten mit symptomatischen

Hirnmetastasen keine Daten vorliegen. Da beim kleinzelligen Lungenkarzinom die Inzidenz von Hirnmetastasen bereits initial besonders hoch und für den Krankheitsverlauf besonders relevant ist, ist dieser Umstand von besonderer Bedeutung.

Weiterhin liegen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen nur Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter und Geschlecht vor, zu den weiteren relevanten Subgruppenmerkmalen (Abstammung, Raucherstatus und Hirnmetastasen) dagegen nicht.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit als einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie IMpower133 vor, in der Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid verglichen wird. Dabei werden in der Studie IMpower133 zwei Kohorten (globale und chinesische Kohorte) untersucht, die zur Bewertung, sofern möglich, metaanalytisch zusammengefasst wurden.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied. Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid führt zu Verlängerung des Gesamtüberlebens, die als geringer Zusatznutzen einzustufen ist.

Für die patientenberichteten Morbiditätseindpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Insbesondere zeigen sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Ebenso zeigen sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität weder vor- noch nachteilige Effekte.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei Therapieabbrüchen wegen UE. Zudem zeigen sich im Detail Nachteile im Bereich der spezifischen UE durch eine Zunahme immunvermittelter UE.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird, jedoch gegenüber den Nachteilen überwiegt, sodass ein geringer Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid festgestellt wird.

Es bestehen Unsicherheiten durch die Unterrepräsentation von Patienten mit Hirnmetastasen, insgesamt komplett fehlenden Daten zu Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen in der Studie sowie durch fehlende Subgruppenanalysen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Daher sind die Daten insgesamt limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die angegebene Spanne spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2019):

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

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

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

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

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

Von der Studie IMpower133 waren Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen ausgeschlossen. Für Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen liegen somit keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

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

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

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

zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).³ Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Etoposid	an Tag 1 -3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	13,4 Zyklen	1	13,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + Etoposid				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Etoposid	an Tag 1 -3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Carboplatin + Etoposid				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Etoposid	an Tag 1 -3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4	4 x 1200 mg
Carboplatin	400 mg/m ² = 760 mg	760 mg	2 x 150 mg +	4	8 x 450 mg +
			1 x 600 mg	4	4 x 600 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	13,4	13,4 x 1200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + Etoposid ⁴					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg +	17,4	17,4 x 100 mg +
			1 x 50 mg		17,4 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200 mg
Carboplatin + Etoposid ⁵					
Carboplatin	400 mg/m ² = 760 mg	760 mg	2 x 150 mg	17,4	34,8 x 450 mg
			1 x 600 mg		17,4 x 600 mg
Etoposid	100 mg/m ²	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200

⁴ Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(7): 1069-1075

⁵ Socinski, Mark & Smit, Egbert & Lorigan, Paul & Konduri, Kartik & Reck, Martin & Szczesna, Aleksandra & Blakely, Johnetta & Serwatowski, Piotr & Karaseva, Nina & Ciuleanu, Tudor & Jassem, Jacek & Dediu, Mircea & Hong, Shengyan & Visseren-Grul, Carla & Hanauske, Axel-Rainer & Obasaju, Coleman & Guba, Susan & Thatcher, Nick. (2009). Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 27. 4787-92. 10.1200/JCO.2009.23.1548.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 190 mg				mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4.692,05 €	1,77 €	264,69 €	4.425,59 €
Carboplatin 150 mg	1IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Etoposid 200 mg	1IFK	81,62 €	1,77 €	3,35 €	76,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 150 mg	1IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cisplatin 100 mg	1IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Cisplatin 50 mg	1IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Etoposid 200 mg	1IFK	81,62 €	1,77 €	3,35 €	76,50 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation

regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 -4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € -
	10 x 500 ml	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. Oktober 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Atezolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 25. Februar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. März 2020 übermittelt.

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

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

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

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid)

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 02. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. April 2020 (BAnz AT 18.05.2020 B2), wie folgt zu ändern:

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

Atezolizumab

Beschluss vom: 2. April 2020
In Kraft getreten am: 2. April 2020
BAnz AT 28.05.2020 B1

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

Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

Hinweis: Tecentriq® mit dem Wirkstoff Atezolizumab ist in verschiedenen Wirkstärken zugelassen. Im oben genannten Anwendungsgebiet ist „Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“ zugelassen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin und Etoposid
oder
- Carboplatin und Etoposid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

Studie IMpower133 – Globale Kohorte: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Carboplatin + Etoposid

Studie IMpower133 - China: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Carboplatin + Etoposid (Zusätzliche Kohorte zur Studie IMpower133 in China)

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.01.2019)	201	12,3 [10,8; 15,8] 142 (70,6)	202	10,3 [9,3; 11,3] 160 (79,2)	0,76 [0,60; 0,95] 0,015 AD = 2,0 Monate
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS 31.07.2019)	57	11,4 [8,8; 15,4] 41 (71,9)	53	11,9 [10,0; 14,7] 41 (77,4)	0,93 [0,60; 1,43] 0,734
Gesamt					0,79 [0,65; 0,97] 0,026

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-86) und dem Addendum (A20-18) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	5,2 [4,4; 5,6] 171 (85,1)	202	4,3 [4,2; 4,5] 189 (93,6)	0,77 [0,62; 0,96] 0,0170 AD = 0,9 Monate
IMpower133 – Kohorte China (DS: 29.10.2018)	57	5,3 [4,2; 5,7] 48 (84,2)	53	4,4 [4,3; 5,4] 47 (88,7)	0,79 [0,52; 1,20] 0,2700
Gesamt					Keine Daten vorhanden
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^b					
Appetitlosigkeit					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,0 [4,7; 8,9] 87 (43,3)	202	7,1 [5,3; 10,2] 85 (42,1)	1,02 [0,75; 1,38] 0,904
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	9,9 [2,4; n. b.] 22 (38,6)	53	9,4 [2,8; n. b.] 24 (45,3)	0,92 [0,51; 1,67] 0,794
Gesamt					1,00 [0,76; 1,31] 0,990
Diarrhoe					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	14,1 [8,8; n. b.] 60 (29,9)	202	10,2 [6,8; n. b.] 67 (33,2)	0,85 [0,60; 1,21] 0,362
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. 10 (17,5)	53	n. e. 8 (15,1)	1,55 [0,61; 3,95] 0,353
Gesamt					0,92 [0,66; 1,27] 0,598
Dyspnoe					

² Daten aus Dossier Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin (Modul 4A) vom 2. Oktober 2019

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	12,2 [10,1; n. b.] 63 (31,3)	202	8,6 [6,3; n. b.] 72 (35,6)	0,75 [0,53; 1,06] 0,102
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. [4,0; n. b.] 18 (31,6)	53	n. e. [7,3; n. b.] 16 (30,2)	1,29 [0,65; 2,57] 0,463
Gesamt					0,84 [0,61; 1,14] 0,260
Fatigue					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	2,8 [1,9; 3,7] 107 (53,2)	202	2,3 [1,8; 3,6] 119 (58,9)	0,88 [0,67; 1,15] 0,332
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	1,9 [0,9; 3,5] 34 (59,6)	53	2,8 [2,1; 6,1] 33 (62,3)	1,24 [0,75; 2,03] 0,402
Gesamt					0,95 [0,75; 1,21] 0,681
Schlaflosigkeit					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	10,4 [6,4; n. b.] 71 (35,3)	202	9,0 [5,6; n. b.] 74 (36,6)	0,95 [0,69; 1,32] 0,772
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	11,1 [7,6; n. b.] 18 (31,6)	53	12,7 [9,4; n. b.] 19 (35,8)	0,79 [0,41; 1,52] 0,473
Gesamt					0,92 [0,69; 1,23] 0,555
Schmerz					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,0 [4,1; 7,4] 89 (44,3)	202	4,9 [3,5; 7,1] 93 (46,0)	0,90 [0,67; 1,21] 0,490
IMpower133 – Chinesische Kohorte	57	3,8 [2,3; 11,1]	53	4,1 [2,3; 12,7]	0,96 [0,57; 1,60]

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
(DS: 29.10.2018)		29 (50,9)		31 (58,5)	0,868
Gesamt					0,91 [0,71; 1,18] 0,494
Übelkeit und Erbrechen					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	3,9 [2,6; 6,6] 98 (48,8)	202	3,5 [2,3; 5,0] 99 (49,0)	0,97 [0,73; 1,28] 0,814
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	10,9 [2,9; n. b.] 22 (38,6)	53	11,2 [n. b.] 17 (32,1)	1,25 [0,66; 2,39] 0,492
Gesamt					1,01 [0,78; 1,31] 0,939
Verstopfung					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	5,3 [3,0; 10,5] 87 (43,3)	202	6,3 [3,0; 9,0] 89 (44,1)	1,00 [0,74; 1,35] 0,989
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	9,9 [4,4; n. b.] 19 (33,3)	53	n. e. [9,7; n. b.] 19 (35,8)	0,97 [0,51; 1,85] 0,936
Gesamt					0,99 [0,76; 1,31] 0,969
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)^b					
Alopezie					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	0,8 [0,8; 0,8] 154 (76,6)	202	0,8 [0,8; 0,9] 157 (77,7)	1,08 [0,84; 1,37] 0,563
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	0,8 [0,7; 0,9] 42 (73,7)	53	0,7 [0,7; 0,8] 38 (71,7)	1,04 [0,64; 1,69] 0,873
Gesamt					1,07 [0,86; 1,33]

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					0,534
Bluthusten					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	n. e. 22 (10,9)	202	n. e. 25 (12,4)	0,81 [0,46; 1,44] 0,473
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. 3 (5,3)	53	n. e. 8 (15,1)	0,42 [0,11; 1,60] 0,192
Gesamt					0,73 [0,43; 1,24] 0,244
Dysphagie					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	n. e. [10,6; n. b.] 49 (24,4)	202	16,6 [8,4; n. b.] 61 (30,2)	0,73 [0,50; 1,07] 0,105
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	12,3 [12,3; n. b.] 11 (19,3)	53	9,7 [8,8; n. b.] 13 (24,5)	0,84 [0,37; 1,90] 0,677
Gesamt					0,75 [0,53; 1,06] 0,100
Dyspnoe					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	4,4 [2,8; 7,6] 90 (44,8)	202	2,8 [2,2; 5,6] 103 (51,0)	0,85 [0,64; 1,14] 0,270
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	2,3 [1,5; 3,5] 33 (57,9)	53	2,9 [1,8; n. b.] 30 (56,6)	1,34 [0,81; 2,22] 0,259
Gesamt					0,95 [0,74; 1,22] 0,695
Husten					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	n. e. [11,6; n. b.] 53 (26,4)	202	11,6 [6,7; 16,6] 65 (32,2)	0,76 [0,53; 1,10]

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					0,142
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. [4,0; n. b.] 19 (33,3)	53	7,3 [4,3; n. b.] 24 (45,3)	0,88 [0,48; 1,62] 0,682
Gesamt					0,79 [0,58; 1,08] 0,140
Mundschmerzen					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	14,1 [10,0; n. b.] 63 (31,3)	202	10,6 [5,1; n. b.] 71 (35,1)	0,80 [0,57; 1,13] 0,214
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. 10 (17,5)	53	n. e. 13 (24,5)	0,85 [0,37; 1,95] 0,707
Gesamt					0,81 [0,59; 1,11] 0,184
periphere Neuropathie					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	5,1 [3,6; 7,9] 87 (43,3)	202	7,0 [5,1; 9,0] 79 (39,1)	1,10 [0,81; 1,50] 0,540
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. [5,8; n. b.] 17 (29,8)	53	8,7 [5,1; 12,7] 22 (41,5)	0,86 [0,45; 1,65] 0,654
Gesamt					1,05 [0,80; 1,39] 0,724
Schmerzen (Arm / Schulter)					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,9 [5,1; 10,4] 78 (38,8)	202	6,2 [4,2; 10,6] 80 (39,6)	0,93 [0,68; 1,28] 0,671
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. [4,6; n. b.] 19 (33,3)	53	9,7 [7,1; n. b.] 20 (37,7)	0,96 [0,50; 1,83] 0,898

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt					0,94 [0,70; 1,24] 0,647
Schmerzen (Brust)					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	10,9 [6,0; n. b.] 66 (32,8)	202	11,6 [6,1; n. b.] 65 (32,2)	0,99 [0,70; 1,40] 0,958
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	11,1 [3,8; n. b.] 18 (31,6)	53	7,1 [2,3; n. b.] 25 (47,2)	0,64 [0,35; 1,19] 0,157
Gesamt					0,89 [0,66; 1,20] 0,451
Schmerzen (andere)					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,5 [3,9; 8,1] 84 (41,8)	202	6,2 [4,4; 10,4] 79 (39,1)	1,04 [0,77; 1,42] 0,789
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,3; n. b.] 27 (47,4)	53	7,2 [4,1; 12,7] 26 (49,1)	1,38 [0,79; 2,39] 0,254
Gesamt					1,11 [0,85; 1,45] 0,440
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^c					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	4,7 [3,1; 7,3] 94 (46,8)	202	5,6 [3,6; 9,0] 83 (41,1)	1,11 [0,82; 1,50] 0,491
IMpower133 – China (DS: 29.10.2018)	57	4,2 [2,3; n. b.] 29 (50,9)	53	4,1 [1,5; n. b.] 28 (52,8)	1,01 [0,60; 1,72] 0,960
Gesamt					1,08 [0,83; 1,41] 0,544

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Werte zu Woche 12 MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Werte zu Woche 12 MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)^d					
IMpower133 – globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	132	63,43 (19,46) 69,80 (18,87)	146	65,10 (20,55) 72,10 (18,28)	- 2,30 [-6,68; 2,08] k. A.
IMpower133 – China (DS: 29.10.2018)	38	77,86 (13,45) 78,24 (11,72)	42	77,49 (16,76) 78,10 (14,24)	0,14 [-5,55; 5,83] k. A.
Gesamt					-1,39 [-4,86; 2,08] 0,431

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^c					
Globaler Gesundheitsstatus					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,5 [4,5; 10,4] 88 (43,8)	202	7,6 [4,2; 9,6] 81 (40,1)	1,01 [0,74; 1,37] 0,971
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,1; 7,7] 32 (56,1)	53	9,4 [5,7; n. b.] 22 (41,5)	1,87 [1,07; 3,25] 0,025
Gesamt					1,17 [0,89; 1,53] 0,260
Emotionale Funktion					
IMpower133 - Globale Kohorte	201	n. e.	202	8,8	0,85

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
(DS: 24.04.2018)		[7,1; n. b.] 66 (32,8)		[7,6; n. b.] 74 (36,6)	[0,61; 1,19] 0,344
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	9,9 [3,0; n. b.] 23 (40,4)	53	4,2 [2,7; 12,7] 27 (50,9)	0,87 [0,49; 1,55] 0,632
Gesamt					0,85 [0,64; 1,14] 0,288
Kognitive Funktion					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	4,2 [2,8; 6,0] 99 (49,3)	202	4,4 [3,0; 7,0] 96 (47,5)	1,00 [0,75; 1,34] 0,979
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,8; 9,9] 28 (49,1)	53	3,6 [1,4; 7,3] 31 (58,5)	0,81 [0,48; 1,38] 0,442
Gesamt					0,95 [0,74; 1,23] 0,706
Körperliche Funktion					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	5,4 [3,5; 7,2] 98 (48,8)	202	6,2 [3,5; 8,7] 89 (44,1)	1,10 [0,82; 1,47] 0,540
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,9; 9,9] 30 (52,6)	53	8,3 [3,1; n. b.] 24 (45,3)	1,38 [0,80; 2,38] 0,239
Gesamt					1,16 [0,89; 1,50] 0,267
Rollenfunktion					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	3,7 [3,0; 5,3] 103 (51,2)	202	3,7 [2,6; 5,6] 98 (48,5)	1,04 [0,79; 1,38] 0,774

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,3; 9,9] 30 (52,6)	53	7,0 [3,1; n. b.] 25 (47,2)	1,30 [0,76; 2,23] 0,335
Gesamt					1,09 [0,85; 1,40] 0,494
Soziale Funktion					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	7,0 [3,9 15,6] 83 (41,3)	202	2,8 [2,1; 5,6] 99 (49,0)	0,73 [0,54; 0,98] 0,038 AD = 4,2 Monate
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	4,0 [1,5; n. b.] 29 (50,9)	53	2,3 [2,1; n. b.] 29 (54,7)	0,97 [0,57; 1,68] 0,925
Gesamt					0,78 [0,60; 1,01] 0,062

Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	k. A. 198 (100)	196	k. A. 189 (96,4)	-
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 31.07.2019)	57	k. A. 57 (100)	52	k. A. 52 (100)	-

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	k. A. 74 (37,4)	196	k. A. 68 (34,7)	1,12 [0,81; 1,56] 0,494
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 31.07.2019)	57	k. A. 21 (36,8)	52	k. A. 14 (26,9)	1,36 [0,69; 2,69] 0,370
Gesamt					1,16 [0,86; 1,56] k. A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	k. A. 136 (68,7) ^e	196	k. A. 136 (69,4) ^e	1,07 [0,84; 1,37] 0,570
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 31.07.2019)	57	k. A. 46 (80,7)	52	k. A. 43 (82,7)	1,06 [0,69; 1,62] 0,784
Gesamt					1,07 [0,86; 1,32] k. A.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	k. A. 22 (11,1)	196	k. A. 6 (3,1)	3,42 [1,38; 8,48] 0,005 AD = n. b.
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 31.07.2019)	57	k. A. 7 (12,3)	52	k. A. 0 (0)	n. b. 0,010
Gesamt					n. b.

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Spezifische unerwünschte Ereignisse⁹					
immunvermittelte UEs					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	79 (39,9)	196	48 (24,5)	k. A.
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 24.01.2019)	57	31 (54,4)	52	20 (38,5)	k. A.
Gesamt					1,57 [1,23; 2,01] < 0,001
immunvermittelte SUEs					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	13 (6,6)	196	7 (3,6)	k. A.
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 24.01.2019)	57	4 (7,0)	52	0 (0)	k. A.
Gesamt					2,36 [0,997; 5,60] 0,044
immunvermittelte UEs mit CTCAE Grad 3 und 4					
IMpower133 - Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	16 (8,1)	196	5 (2,6)	k. A.
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 24.01.2019)	57	4 (7,0)	52	4 (7,7)	k. A.
Gesamt					2,16 [1,004; 4,65] 0,043
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ^d Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention ^e Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen					

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
aus Modul 4. Diese wurden vom IQWiG herangezogen, da im Studienbericht keine HRs berichtet wurden. Im Studienbericht wurden 133 (67,2 %) Patientinnen und Patienten im Atezolizumab Arm und 125 (63,8 %) im Placeboarm angegeben. ^f Abbruch mindestens einer Behandlungskomponente ^g Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DS = Datenschnitt; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; vs. = versus					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile im Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE sowie in einzelnen spezifischen UE.

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

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

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

ca. 7280 bis 8550 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2019):

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

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

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

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

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

Von der Studie IMpower133 waren Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen ausgeschlossen. Für Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen liegen somit keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Induktionstherapie</i>	
Atezolizumab	17.702,36 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Carboplatin	1.761,20 €
Etoposid	918,00 €
Gesamt	20.381,56 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab	59.302,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin + Etoposid	
Cisplatin	2.007,44 €
Etoposid	3.993,30 €
Gesamt	6.000,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
Carboplatin + Etoposid	
Carboplatin	7.661,22 €
Etoposid	3.993,30 €
Gesamt	11.654,52 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €

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

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

Berlin, den 2. April 2020



6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 28. Mai 2020

BAnz AT 28.05.2020 B1

Seite 1 von 11

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. April 2020 (BAnz AT 18.05.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I.

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

Atezolizumab

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

Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

Hinweis: Tecentriq® mit dem Wirkstoff Atezolizumab ist in verschiedenen Wirkstärken zugelassen. Im oben genannten Anwendungsgebiet ist „Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“ zugelassen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Cisplatin und Etoposid

oder

– Carboplatin und Etoposid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

Studie IMpower133 – Globale Kohorte: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Carboplatin + Etoposid

Studie IMpower133 – China: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Carboplatin + Etoposid (Zusätzliche Kohorte zur Studie IMpower133 in China)

**Mortalität**

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.01.2019)	201	12,3 [10,8; 15,8] 142 (70,6)	202	10,3 [9,3; 11,3] 160 (79,2)	0,76 [0,60; 0,95] 0,015 AD = 2,0 Monate
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS 31.07.2019)	57	11,4 [8,8; 15,4] 41 (71,9)	53	11,9 [10,0; 14,7] 41 (77,4)	0,93 [0,60; 1,43] 0,734
Gesamt					0,79 [0,65; 0,97] 0,026

Morbidität**Progressionsfreies Überleben (PFS)²**

IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	5,2 [4,4; 5,6] 171 (85,1)	202	4,3 [4,2; 4,5] 189 (93,6)	0,77 [0,62; 0,96] 0,0170 AD = 0,9 Monate
IMpower133 – Kohorte China (DS: 29.10.2018)	57	5,3 [4,2; 5,7] 48 (84,2)	53	4,4 [4,3; 5,4] 47 (88,7)	0,79 [0,52; 1,20] 0,2700
Gesamt					Keine Daten vorhanden

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^b**Appetitlosigkeit**

IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,0 [4,7; 8,9] 87 (43,3)	202	7,1 [5,3; 10,2] 85 (42,1)	1,02 [0,75; 1,38] 0,904
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	9,9 [2,4; n. b.] 22 (38,6)	53	9,4 [2,8; n. b.] 24 (45,3)	0,92 [0,51; 1,67] 0,794
Gesamt					1,00 [0,76; 1,31] 0,990

Diarrhoe

IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	14,1 [8,8; n. b.] 60 (29,9)	202	10,2 [6,8; n. b.] 67 (33,2)	0,85 [0,60; 1,21] 0,362
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. 10 (17,5)	53	n. e. 8 (15,1)	1,55 [0,61; 3,95] 0,353
Gesamt					0,92 [0,66; 1,27] 0,598



Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Dyspnoe					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	12,2 [10,1; n. b.] 63 (31,3)	202	8,6 [6,3; n. b.] 72 (35,6)	0,75 [0,53; 1,06] 0,102
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. [4,0; n. b.] 18 (31,6)	53	n. e. [7,3; n. b.] 16 (30,2)	1,29 [0,65; 2,57] 0,463
Gesamt					0,84 [0,61; 1,14] 0,260
Fatigue					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	2,8 [1,9; 3,7] 107 (53,2)	202	2,3 [1,8; 3,6] 119 (58,9)	0,88 [0,67; 1,15] 0,332
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	1,9 [0,9; 3,5] 34 (59,6)	53	2,8 [2,1; 6,1] 33 (62,3)	1,24 [0,75; 2,03] 0,402
Gesamt					0,95 [0,75; 1,21] 0,681
Schlafllosigkeit					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	10,4 [6,4; n. b.] 71 (35,3)	202	9,0 [5,6; n. b.] 74 (36,6)	0,95 [0,69; 1,32] 0,772
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	11,1 [7,6; n. b.] 18 (31,6)	53	12,7 [9,4; n. b.] 19 (35,8)	0,79 [0,41; 1,52] 0,473
Gesamt					0,92 [0,69; 1,23] 0,555
Schmerz					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,0 [4,1; 7,4] 89 (44,3)	202	4,9 [3,5; 7,1] 93 (46,0)	0,90 [0,67; 1,21] 0,490
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,3; 11,1] 29 (50,9)	53	4,1 [2,3; 12,7] 31 (58,5)	0,96 [0,57; 1,60] 0,868
Gesamt					0,91 [0,71; 1,18] 0,494
Übelkeit und Erbrechen					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	3,9 [2,6; 6,6] 98 (48,8)	202	3,5 [2,3; 5,0] 99 (49,0)	0,97 [0,73; 1,28] 0,814
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	10,9 [2,9; n. b.] 22 (38,6)	53	11,2 [n. b.] 17 (32,1)	1,25 [0,66; 2,39] 0,492



Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt					1,01 [0,78; 1,31] 0,939
Verstopfung					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	5,3 [3,0; 10,5] 87 (43,3)	202	6,3 [3,0; 9,0] 89 (44,1)	1,00 [0,74; 1,35] 0,989
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	9,9 [4,4; n. b.] 19 (33,3)	53	n. e. [9,7; n. b.] 19 (35,8)	0,97 [0,51; 1,85] 0,936
Gesamt					0,99 [0,76; 1,31] 0,969
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)^b					
Alopezie					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	0,8 [0,8; 0,8] 154 (76,6)	202	0,8 [0,8; 0,9] 157 (77,7)	1,08 [0,84; 1,37] 0,563
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	0,8 [0,7; 0,9] 42 (73,7)	53	0,7 [0,7; 0,8] 38 (71,7)	1,04 [0,64; 1,69] 0,873
Gesamt					1,07 [0,86; 1,33] 0,534
Bluthusten					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	n. e. 22 (10,9)	202	n. e. 25 (12,4)	0,81 [0,46; 1,44] 0,473
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. 3 (5,3)	53	n. e. 8 (15,1)	0,42 [0,11; 1,60] 0,192
Gesamt					0,73 [0,43; 1,24] 0,244
Dysphagie					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	n. e. [10,6; n. b.] 49 (24,4)	202	16,6 [8,4; n. b.] 61 (30,2)	0,73 [0,50; 1,07] 0,105
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	12,3 [12,3; n. b.] 11 (19,3)	53	9,7 [8,8; n. b.] 13 (24,5)	0,84 [0,37; 1,90] 0,677
Gesamt					0,75 [0,53; 1,06] 0,100



Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Dyspnoe					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	4,4 [2,8; 7,6] 90 (44,8)	202	2,8 [2,2; 5,6] 103 (51,0)	0,85 [0,64; 1,14] 0,270
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	2,3 [1,5; 3,5] 33 (57,9)	53	2,9 [1,8; n. b.] 30 (56,6)	1,34 [0,81; 2,22] 0,259
Gesamt					0,95 [0,74; 1,22] 0,695
Husten					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	n. e. [11,6; n. b.] 53 (26,4)	202	11,6 [6,7; 16,6] 65 (32,2)	0,76 [0,53; 1,10] 0,142
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. [4,0; n. b.] 19 (33,3)	53	7,3 [4,3; n. b.] 24 (45,3)	0,88 [0,48; 1,62] 0,682
Gesamt					0,79 [0,58; 1,08] 0,140
Mundschmerzen					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	14,1 [10,0; n. b.] 63 (31,3)	202	10,6 [5,1; n. b.] 71 (35,1)	0,80 [0,57; 1,13] 0,214
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. 10 (17,5)	53	n. e. 13 (24,5)	0,85 [0,37; 1,95] 0,707
Gesamt					0,81 [0,59; 1,11] 0,184
periphere Neuropathie					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	5,1 [3,6; 7,9] 87 (43,3)	202	7,0 [5,1; 9,0] 79 (39,1)	1,10 [0,81; 1,50] 0,540
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. [5,8; n. b.] 17 (29,8)	53	8,7 [5,1; 12,7] 22 (41,5)	0,86 [0,45; 1,65] 0,654
Gesamt					1,05 [0,80; 1,39] 0,724
Schmerzen (Arm/Schulter)					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,9 [5,1; 10,4] 78 (38,8)	202	6,2 [4,2; 10,6] 80 (39,6)	0,93 [0,68; 1,28] 0,671
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	n. e. [4,6; n. b.] 19 (33,3)	53	9,7 [7,1; n. b.] 20 (37,7)	0,96 [0,50; 1,83] 0,898



Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt					
					0,94 [0,70; 1,24] 0,647
Schmerzen (Brust)					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	10,9 [6,0; n. b.] 66 (32,8)	202	11,6 [6,1; n. b.] 65 (32,2)	0,99 [0,70; 1,40] 0,958
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	11,1 [3,8; n. b.] 18 (31,6)	53	7,1 [2,3; n. b.] 25 (47,2)	0,64 [0,35; 1,19] 0,157
Gesamt					0,89 [0,66; 1,20] 0,451
Schmerzen (andere)					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,5 [3,9; 8,1] 84 (41,8)	202	6,2 [4,4; 10,4] 79 (39,1)	1,04 [0,77; 1,42] 0,789
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,3; n. b.] 27 (47,4)	53	7,2 [4,1; 12,7] 26 (49,1)	1,38 [0,79; 2,39] 0,254
Gesamt					1,11 [0,85; 1,45] 0,440
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^c					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	4,7 [3,1; 7,3] 94 (46,8)	202	5,6 [3,6; 9,0] 83 (41,1)	1,11 [0,82; 1,50] 0,491
IMpower133 – China (DS: 29.10.2018)	57	4,2 [2,3; n. b.] 29 (50,9)	53	4,1 [1,5; n. b.] 28 (52,8)	1,01 [0,60; 1,72] 0,960
Gesamt					1,08 [0,83; 1,41] 0,544
Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Werte zu Woche 12 MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Werte zu Woche 12 MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)^d					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	132	63,43 (19,46) 69,80 (18,87)	146	65,10 (20,55) 72,10 (18,28)	-2,30 [-6,68; 2,08] k. A.
IMpower133 – China (DS: 29.10.2018)	38	77,86 (13,45) 78,24 (11,72)	42	77,49 (16,76) 78,10 (14,24)	0,14 [-5,55; 5,83] k. A.
Gesamt					-1,39 [-4,86; 2,08] 0,421



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^c					
Globaler Gesundheitsstatus					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	6,5 [4,5; 10,4] 88 (43,8)	202	7,6 [4,2; 9,6] 81 (40,1)	1,01 [0,74; 1,37] 0,971
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,1; 7,7] 32 (56,1)	53	9,4 [5,7; n. b.] 22 (41,5)	1,87 [1,07; 3,25] 0,025
Gesamt					1,17 [0,89; 1,53] 0,260
Emotionale Funktion					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	n. e. [7,1; n. b.] 66 (32,8)	202	8,8 [7,6; n. b.] 74 (36,6)	0,85 [0,61; 1,19] 0,344
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	9,9 [3,0; n. b.] 23 (40,4)	53	4,2 [2,7; 12,7] 27 (50,9)	0,87 [0,49; 1,55] 0,632
Gesamt					0,85 [0,64; 1,14] 0,288
Kognitive Funktion					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	4,2 [2,8; 6,0] 99 (49,3)	202	4,4 [3,0; 7,0] 96 (47,5)	1,00 [0,75; 1,34] 0,979
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,8; 9,9] 28 (49,1)	53	3,6 [1,4; 7,3] 31 (58,5)	0,81 [0,48; 1,38] 0,442
Gesamt					0,95 [0,74; 1,23] 0,706
Körperliche Funktion					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	5,4 [3,5; 7,2] 98 (48,8)	202	6,2 [3,5; 8,7] 89 (44,1)	1,10 [0,82; 1,47] 0,540
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,9; 9,9] 30 (52,6)	53	8,3 [3,1; n. b.] 24 (45,3)	1,38 [0,80; 2,38] 0,239
Gesamt					1,16 [0,89; 1,50] 0,267
Rollenfunktion					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	3,7 [3,0; 5,3] 103 (51,2)	202	3,7 [2,6; 5,6] 98 (48,5)	1,04 [0,79; 1,38] 0,774



Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	3,8 [2,3; 9,9] 30 (52,6)	53	7,0 [3,1; n. b.] 25 (47,2)	1,30 [0,76; 2,23] 0,335
Gesamt					1,09 [0,85; 1,40] 0,494
Soziale Funktion					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	201	7,0 [3,9; 15,6] 83 (41,3)	202	2,8 [2,1; 5,6] 99 (49,0)	0,73 [0,54; 0,98] 0,038 AD = 4,2 Monate
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 29.10.2018)	57	4,0 [1,5; n. b.] 29 (50,9)	53	2,3 [2,1; n. b.] 29 (54,7)	0,97 [0,57; 1,68] 0,925
Gesamt					0,78 [0,60; 1,01] 0,062
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	k. A. 198 (100)	196	k. A. 189 (96,4)	–
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 31.07.2019)	57	k. A. 57 (100)	52	k. A. 52 (100)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	k. A. 74 (37,4)	196	k. A. 68 (34,7)	1,12 [0,81; 1,56] 0,494
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 31.07.2019)	57	k. A. 21 (36,8)	52	k. A. 14 (26,9)	1,36 [0,69; 2,69] 0,370
Gesamt					1,16 [0,86; 1,56] k. A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	k. A. 136 (68,7) ^e	196	k. A. 136 (69,4) ^e	1,07 [0,84; 1,37] 0,570
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 31.07.2019)	57	k. A. 46 (80,7)	52	k. A. 43 (82,7)	1,06 [0,69; 1,62] 0,784
Gesamt					1,07 [0,86; 1,32] k. A.



Endpoint	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f

IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	k. A. 22 (11,1)	196	k. A. 6 (3,1)	3,42 [1,38; 8,48] 0,005 AD = n. b.
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 31.07.2019)	57	k. A. 7 (12,3)	52	k. A. 0 (0)	n. b. 0,010
Gesamt					n. b.

Endpoint	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Carboplatin + Etoposid		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Spezifische unerwünschte Ereignisse^g

immunvermittelte UEs

IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	79 (39,9)	196	48 (24,5)	k. A.
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 24.01.2019)	57	31 (54,4)	52	20 (38,5)	k. A.
Gesamt					1,57 [1,23; 2,01] < 0,001

immunvermittelte SUEs

IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	13 (6,6)	196	7 (3,6)	k. A.
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 24.01.2019)	57	4 (7,0)	52	0 (0)	k. A.
Gesamt					2,36 [0,997; 5,60] 0,044

immunvermittelte UEs mit CTCAE Grad 3 und 4

IMpower133 – Globale Kohorte (DS: 24.04.2018)	198	16 (8,1)	196	5 (2,6)	k. A.
IMpower133 – Chinesische Kohorte (DS: 24.01.2019)	57	4 (7,0)	52	4 (7,7)	k. A.
Gesamt					2,16 [1,004; 4,65] 0,043

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

d Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention

e Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4. Diese wurden vom IQWiG herangezogen, da im Studienbericht keine HRs berichtet wurden. Im Studienbericht wurden 133 (67,2 %) Patientinnen



- f Abbruch mindestens einer Behandlungskomponente
- g Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DS = Datenschnitt; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓	Nachteile im Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE sowie in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

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

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

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

ca. 7 280 bis 8 550 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2019):

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

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

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

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

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

Von der Studie IMPower133 waren Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen ausgeschlossen. Für Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen liegen somit keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Induktionstherapie</i>	
Atezolizumab	17 702,36 €
Carboplatin	1 761,20 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Etoposid	918,00 €
Gesamt	20 381,56 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab	59 302,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin + Etoposid	
Cisplatin	2 007,44 €
Etoposid	3 993,30 €
Gesamt	6 000,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € – 421,62 €
Carboplatin + Etoposid	
Carboplatin	7 661,22 €
Etoposid	3 993,30 €
Gesamt	11 654,52 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

II.

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

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Oktober 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Atezolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 13. März 2020 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges, fortgeschrittenes Lu



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges, fortgeschrittenes Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-491)

Modul 1

(PDF 530.75 kB)

Modul 2

(PDF 801.22 kB)

Modul 3

(PDF 1.33 MB)

Modul 4

(PDF 6.48 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.53 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq®)

Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/>

15.01.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges, fortgeschrittenes Lu Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung, von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Stage“ (ES-SCLC) ist:

- Cisplatin und Etoposid
oder
- Carboplatin und Etoposid

Stand der Information: Februar 2019

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2.14 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2020
 - Mündliche Anhörung: 24.02.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.02.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.02.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atezolizumab - 2019-10-15-D-491*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 24.02.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.02.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/>

15.01.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges, fortgeschrittenes Lu

Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.10.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.10.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.02.2020 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astra Zeneca GmbH	05.02.2020
Sanofi-Aventis GmbH	05.02.2020
Roche Pharma AG	05.02.2020
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	16.01.2020
MSD SHARP & DOHME GMBH	05.02.2020
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.02.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.02.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.02.2020
DGHO	05.02.2020
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	10.02.2020

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Schmidt, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hieke-Schulz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hildebrandt, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Buhck, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Astra Zeneca GmbH						
Ebsen, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Schmid-Bindert, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis GmbH						
Kiewitz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kurucz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Stock, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Yearley, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfau, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Weller, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rupp, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Dalhoff, Prof. Dr.	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Eberhardt, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	05. Februar 2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®) Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) in der Kombination von Atezolizumab (Tecentriq®) mit Etoposid und Carboplatin
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das ES-SCLC ist eine sehr aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt nach nur wenigen Wochen bis Monaten zum Tod. Behandelt verbleibt Patienten eine mediane Überlebenszeit von 9-12 Monaten (1, 2). Nur 5-10 % der diagnostizierten Patienten sind nach 2 Jahren noch am Leben. Wird das SCLC in einem frühen Stadium erkannt, können Patienten noch kurativ behandelt werden. Dies trifft allerdings nur für einen geringen Anteil zu. 70-75 % der Erkrankten erhalten die Diagnose erst, wenn sie sich bereits im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) befinden. Das Therapieziel für diese Patienten stellt lediglich eine palliative Therapie dar (3).</p> <p>Für Patienten zusätzlich belastend sind neben dieser Diagnose mit außergewöhnlich schlechter Prognose auch die bisher stark limitierten Behandlungsoptionen für die palliative Therapie. Während sich die Therapielandschaft beim NSCLC durch die Zulassung von Target- und Immuntherapien in den vergangenen Jahren stark verändert hat, blieben therapeutische Optionen für das SCLC unverändert. Zahlreiche Studien sind gescheitert und konnten die Überlebenswahrscheinlichkeit betroffener Patienten nicht erhöhen (4). Somit ist der Therapiestandard beim ES-SCLC seit über 20 Jahren eine systemische Chemotherapie mit Platin und Etoposid (5). Nach Jahrzehnten ohne relevanten Fortschritt steht seit September 2019 nun erstmals mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (Atezolizumab + CE) eine zielgerichtete Therapie in dieser Indikation zur Verfügung. Die Zulassung der Kombination basiert auf den Ergebnissen der Studie IMpower133. Gegenüber dem bisherigen Standard, der alleinigen Kombinationschemotherapie Placebo + CE, zeigt die Behandlung mit</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Atezolizumab + CE folgende klinisch bedeutsame und patientenrelevante Vorteile für die Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 30 % (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,54; 0,91], p-Wert=0,0069). Während die Gesamtüberlebenszeit unter dem aktuellen Therapiestandard mit CE bei 10,3 Monaten liegt, lag diese unter Atezolizumab + CE zum confirmatorischen Analysezeitpunkt bei 12,3 Monaten. Unter Berücksichtigung des enorm hohen medizinischen Bedarfs in dieser Indikation stellt dies für Patienten einen klinisch bedeutsamen Therapiefortschritt dar.• Im Placebo + CE-Arm waren nach 1 Jahr noch 39 % der Patienten am Leben, im Prüfarm unter Atezolizumab + CE waren es 52 %. Auch zu späteren Zeitpunkten konnten die Vorteile im Gesamtüberleben bestätigt werden. Nach 18 Monaten waren im Kontrollarm noch 21 % der Patienten am Leben, nach 24 Monaten nur noch 17 %. Im Atezolizumab + CE-Arm waren nach 18 Monaten 34 % der Patienten am Leben, nach 24 Monaten betrug der Anteil noch 22 %.• Ein signifikant reduziertes Risiko um 23 % einen Progress zu erleiden (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,62; 0,96], p-Wert=0,0170). Das mediane progressionsfreie Überleben lag im Atezolizumab + CE Arm bei 5,2 Monaten (95 %-KI: [4,4; 5,6]), im Placebo + CE-Arm hingegen bei 4,3 Monaten (95 %-KI: [4,2; 4,5]).	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Eine um einen Monat längere Dauer des objektiven Ansprechens, was ein um 27 % signifikant reduziertes Risiko, eine frühzeitige Tumorprogression zu erleiden, bedeutet.• Eine leichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne patientenrelevante Nachteile im Verträglichkeitsprofil und das trotz der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab <p>Vor dem Hintergrund der Aggressivität der Erkrankung, des noch immer hohen therapeutischen Bedarfs und angesichts der in der Vergangenheit mehrfach fehlgeschlagenen klinischen Studien in dieser Indikation stellen die Ergebnisse aus dem Vergleich von Atezolizumab + CE gegenüber Placebo + CE, in der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation, eindeutige und patientenrelevante klinische Vorteile der Therapie mit Atezolizumab dar.</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass für Atezolizumab + CE aufgrund formaler Gründe kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Aus Sicht des IQWiG sollte für die Bewertung der Studiendaten eine Metaanalyse aus der globalen Kohorte und einer separat rekrutierten Kohorte chinesischer Patienten herangezogen werden (6). Aus im Verlauf der Stellungnahme dargelegten regulatorischen und medizinischen Gründen erachtet Roche die chinesische Kohorte als nicht relevant für diese Nutzenbewertung und leitet, basierend auf den zuvor dargestellten Ergebnissen der globalen Studienkohorte, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p> <p>Der formalen Einschätzung des IQWiG, dass auf Basis der im Dossier dargestellten Ergebnisse kein Zusatznutzen ableitbar sei, kann Roche nicht folgen und nimmt im Folgenden entsprechend Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
16, 33-34	<p>Nicht-Berücksichtigung des confirmatorischen Datenschnitts für die Nutzenbewertung</p> <p>Anmerkung: In seiner Einschätzung zum Zusatznutzen der Kombination von Atezolizumab + CE zieht das IQWiG für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der explorativen Analyse der IMpower133 aus dem europäischen Zulassungsverfahren vom 24.01.2019 und nicht den confirmatorischen Datenschnitt vom 24.04.2018 heran. Die Verwendung dieses explorativen Datenschnittes ist aus Sicht von Roche nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Roche plädiert für die Beibehaltung des Hypothesen-bestätigenden Datenschnitts vom 24.04.2018 als relevante Bewertungsgrundlage. Die Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben durch das IQWiG auf Basis des explorativen Datenschnitts vom 24.01.2019 wird methodisch nicht begründet und widerspricht dem im Folgenden beschriebenen, anerkannten und im statistischen</p>	<p>Für die globale Kohorte liegt ein erster Datenschnitt vom 24.04.2018 zur primären Analyse des PFS sowie zur Interimsanalyse des Gesamtüberlebens vor. Daneben Ergebnisse zu einem zweiten Datenschnitt vom 24.01.2019, der ursprünglich als finale Analyse des Gesamtüberlebens geplant war, jedoch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA angefordert wurde. Somit ist nicht davon auszugehen, dass der Datenschnitt vom 24.01.2019 ergebnisgesteuert durchgeführt worden ist.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analyseplan festgelegten Vorgehen. Ohne präspezifizierte Bedingungen/Regeln zur Definition des relevanten Datenschnitts wäre auch ein anderer Zeitpunkt als der 24.01.2019 für die Bewertung des Überlebensvorteils der Patienten in der Studie denkbar. Daraus resultiert eine gewisse Beliebigkeit bei der Wahl des relevanten Datenschnitts.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Das Ziel einer klinischen Studie ist es, eine oder wenige vorher definierte Hypothesen zu bestätigen (konfirmatorische Studie). Die Regeln, wann eine Hypothese als bestätigt oder verworfen gilt, werden vorab im Protokoll und dem statistischen Analyseplan definiert und mit allen wichtigen Zulassungsbehörden abgestimmt. Dieses Vorgehen entspricht dem internationalen Standard zur Bewertung von klinischen Studien, welcher u.a. in der ICH E9 Guideline der EMA festgelegt ist (7).</p> <p>Bezogen auf das Gesamtüberleben war die Hypothese der Studie IMpower133, dass „die Kombination aus Atezolizumab + CE das Gesamtüberleben im Vergleich zu CE alleine verlängert“. Als Regeln zur Bestätigung der Hypothese wurden im Fall der Studie IMpower133 die notwendige Ereigniszahl und das Signifikanzniveau vorab definiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24.04.2018 traten in der Studie IMpower133 ausreichend viele</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignisse (Todesfälle) auf, sodass die notwendige Ereigniszahl und damit das vorab definierte Signifikanzniveau erreicht werden konnten. Die präspezifizierten Bedingungen/Regeln zur erfolgreichen (= konfirmatorischen) Prüfung dieser Hypothese waren somit mit dem ersten Datenschnitt vom 24.04.2018 erfüllt.</p> <p>Die Analyse der Daten zur Überprüfung dieser Hypothese ergab, dass Atezolizumab + CE das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo + CE verlängert. Patienten, die mit Atezolizumab + CE behandelt wurden, wiesen ein um 30 % reduziertes Sterberisiko gegenüber Patienten mit alleiniger CE-Behandlung auf (HR: 0,70 [95 %-KI: 0,54; 0,91]). Das Ergebnis ist statistisch signifikant und klinisch relevant.</p> <p>Nach erfolgreicher Prüfung der Hypothese zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 24.04.2018 rückt der zweite Datenschnitt gemäß der Studienplanung in den Rang einer Follow-up-Analyse. Dieser zweite Datenschnitt wurde auf Wunsch der EMA als explorative OS-Analyse ins Zulassungsverfahren eingebracht und im Dossier lediglich zur inhaltlichen Vollständigkeit und Transparenz dargestellt.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Analyse des Gesamtüberlebens ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atezolizumab + CE, was einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos von 30 % entspricht. Damit ist der Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich belegt.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nicht vorgenommene Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der relevanten globalen Studienkohorte</p> <p>Anmerkung: Unter der Studienbezeichnung IMpower133 wurden aus regulatorischen Gründen zwei separate Studienkohorten, eine globale und eine chinesische Kohorte, rekrutiert. Die chinesische Kohorte, die ausschließlich Patienten aus China und Taiwan einschloss, wurde allein auf Anforderung der chinesischen Zulassungsbehörde speziell für das dortige Zulassungsverfahren rekrutiert. Die Daten der chinesischen Kohorte wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nicht berücksichtigt, relevant waren in diesem Verfahren ausschließlich die 403 Patienten der globalen Kohorte. Die Rekrutierung der separaten chinesischen Kohorte erfolgte</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten und gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie IMpower133 vorgelegt. Zusätzlich zur globalen Kohorte der Studie wird eine weitere Kohorte in China (chinesische Kohorte) mit gleichem Studienprotokoll untersucht. Die Kohorte in China umfasst insgesamt 110 Patienten, von denen 57 dem Interventionsarm und 53 dem</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
19, 1-2	<p>gemäß Studienprotokoll erst nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte. Eine Zusammenführung der Daten aus der globalen und der chinesischen Kohorte ist in den Studiendokumenten (Protokoll/statistischer Analyseplan - SAP) nicht vorgesehen. Der konsekutive Patienteneinschluss (d.h. alle potentiell geeigneten Patienten haben die gleiche Wahrscheinlichkeit, in die Studie eingeschlossen zu werden) ist innerhalb der einzelnen Kohorten gegeben, gilt aber nicht für eine zusammengeführte Kohorte. Die beiden Kohorten sind folglich nicht als gleichwertig anzusehen. Damit stellt die chinesische Kohorte keine Teilpopulation der globalen Kohorte dar.</p> <p>Zudem werden die Daten der beiden Kohorten in zwei separaten Datensätzen isoliert voneinander verwaltet. Die Auswertung der Kohorten erfolgte auf Basis eines Protokolls und SAP, in welchem separate Auswertungsregeln für die einzelnen Kohorten vorab definiert waren. Entsprechend wurden die Ergebnisse der Einzelkohorten auch in zwei separaten Studienberichten veröffentlicht. In diesem Sinne können die Kohorten als separate Studien mit unterschiedlichen Fragestellungen betrachtet werden.</p> <p>In seiner Bewertung schlussfolgert das IQWiG, dass eine Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der im Dossier eingereichten Daten nicht möglich sei. Das IQWiG begründet dies damit, dass die im Dossier separat dargestellte chinesische Kohorte eine relevante Teilpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens der Studie</p>	<p>Kontrollarm zugeteilt sind. Die Rekrutierung dieser Kohorte erfolgte nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte, nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers zum Zwecke der Zulassung in China.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden die Ergebnisse zur chinesischen Kohorte unter Angabe von regulatorischen Gründen, von unterschiedlichen Baselinecharakteristika im Vergleich zur globalen Kohorte und einer mangelnden Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, jedoch ergänzend in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse zur globalen Kohorte und zur chinesischen Kohorte wurden indes vom IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Zum einen da sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit zeigte, zum anderen da im Rahmen der Metaanalysen keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen zu beobachten war.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36, 8-14	<p>IMpower133 ist. Gemäß IQWiG seien „<i>die Patientencharakteristika der beiden Kohorten (global und China) [...] zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgewogen.</i>“ Dementsprechend führt das IQWiG eine Metaanalyse der globalen und chinesischen Kohorte durch. Im Weiteren folgert das IQWiG „<i>Da sowohl für die Kohorte in China als auch für beide Kohorten zusammen keine Subgruppenanalysen vorliegen, ist unklar, wie sich die Hinzunahme der Kohorte in China auf die Ergebnisse auswirkt. Somit kann [gemäß IQWiG] keine adäquate Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die chinesische Kohorte ist keine relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung, da sie in diesem Fall nicht auf den deutschen Versorgungsalltag zur Behandlung des ES-SCLC übertragbar ist. Folglich fordert Roche eine Neubewertung des Zusatznutzens der Studie IMpower133 ausschließlich auf Basis der relevanten globalen Studienkohorte.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist es, den</p>	<p>Im Stellungnahmeverfahren wurde die Relevanz der chinesischen Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung seitens der medizinischen Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt. Einerseits wurde, angesichts von unterschiedlichen Baselinecharakteristika zwischen den beiden Kohorten beispielsweise in Bezug auf Alter, Geschlecht, Anteilswerten von Nie-Rauchern und Patienten mit Hirnmetastasen und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der medizinischen Versorgungsstandards, eine metaanalytische Einbeziehung der chinesischen Kohorte in die Nutzenbewertung als schwer nachvollziehbar beschrieben. Andererseits wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen möglichst die gesamte verfügbare Evidenz zu betrachten, um insbesondere aufgrund des vergleichsweise hohen Anteilswertes der chinesischen Kohorte an der Gesamtpopulation in Höhe von 20 % Verzerrungen durch Datenselektion zu vermeiden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zur Fragestellung der Relevanz der chinesischen Kohorte hält es der G-BA im vorliegenden Fall für sachgerecht diese in die Bewertung einzubeziehen. Dem liegt zugrunde, dass die chinesische Kohorte zunächst prinzipiell geeignet ist die Fragestellung der Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen von Atezolizumab + CE gegenüber Placebo + CE für SCLC-Patienten im deutschen Versorgungskontext zu beurteilen. Liegen mehrere Studien vor, die theoretisch zur Beantwortung dieser Fragestellung herangezogen werden können, muss in einem nächsten Schritt geprüft werden, welche dieser potenziell heranzuziehenden Studien hinreichend auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind. Für diese Beurteilung sind die im jeweiligen Indikationsgebiet relevanten prognostischen Faktoren zu identifizieren.</p> <p>Eine Übertragbarkeit ist dann gegeben, wenn diese versorgungsrelevanten und krankheitsspezifischen prognostischen Faktoren ähnlich sind. Prognostische Faktoren sind Eigenschaften die unabhängig von der Behandlung das Gesamtüberleben negativ oder positiv beeinflussen.</p> <p>Zur Bestimmung der für das ES-SCLC relevanten prognostischen Faktoren wurden zahlreiche große Studien mit jeweils mehreren tausend Teilnehmern durchgeführt (8–10). Einige der wichtigsten aus diesen Studien abgeleiteten prognostischen Faktoren stellen u.a. der Raucherstatus, das Geschlecht und die Ethnie dar.</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung die Übertragbarkeit der globalen Studie auf den deutschen Versorgungsalltag nicht kritisiert. Im Unterschied zu Roche sieht das IQWiG jedoch auch die chinesische Kohorte als bewertungsrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar an.</p>	<p>mit der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zu beantworten. Weiterhin zeigt sich, wie zuvor beschrieben, keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vorliegenden Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit sowie in keiner der vom IQWiG durchgeführten Metanalysen statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen. Zudem trägt die chinesische Kohorte mit 20 % der gesamten Studienpopulation in relevantem Ausmaß zu der zur Verfügung stehenden Evidenz bei.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird daher, sofern vorhanden, die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Kohorten der Studie IMpower133 herangezogen. Dabei liegen für beide Kohorten jeweils mehrere Datenschnitte vor. Für die globale Kohorte liegt ein erster Datenschnitt vom 24.04.2018 zur primären Analyse des PFS sowie zur Interimsanalyse des Gesamtüberlebens vor. Daneben Ergebnisse zu einem zweiten Datenschnitt vom 24.01.2019, der ursprünglich als finale Analyse des Gesamtüberlebens geplant war, jedoch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA</p> <p>7</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden wird dargestellt, inwieweit sich die chinesische Kohorte hinsichtlich wichtiger Charakteristika vom deutschen Versorgungskontext beim ES-SCLC unterscheidet und weshalb die Übertragbarkeit der chinesischen Kohorte auf den deutschen Versorgungsalltag im vorliegenden Anwendungsgebiet folglich nicht gegeben ist.</p> <p>Der Raucherstatus zeigt in der größten der genannten Studien einen sehr starken und signifikant negativen prognostischen Einfluss (9). In anderen Studien wird ein solcher Einfluss nicht deutlich, da der Anteil der Niemalsraucher beim SCLC in diesen Studien im Allgemeinen sehr niedrig ist und lediglich um oder unter 5 % beträgt.</p> <p>Der Anteil an Niemalsrauchern in der chinesischen Kohorte beträgt 23,6 % und übersteigt den Anteil im deutschen Versorgungsalltag des SCLC um mehr als das Fünffache (4,3 % vs 23,6 %) (11, 12).</p> <p>Der erhöhte Niemalsraucher-Anteil an SCLC-Patienten in der chinesischen Kohorte schränkt die Vergleichbarkeit mit dem deutschen Versorgungsalltag in besonderem Maße ein. Der Anteil an Niemalsrauchern könnte entweder einer stärkeren Exposition gegenüber anderen, unbekanntem Schadstoffen in der Atemluft oder Folge einer stärkeren Unschärfe bei der Diagnose des SCLC sein. Die Abgrenzung des SCLC gegenüber großzelligen neuroendokrinen Karzinomen ist insgesamt durchaus anspruchsvoll</p>	<p>angefordert wurde. Für die chinesische Kohorte entspricht der erste Datenschnitt vom 29.10.2018 der geplanten primären Analyse des PFS. Der zweite Datenschnitt vom 24.01.2019 entspricht der ersten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zur chinesischen Kohorte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ein dritter Datenschnitt vom 31.07.2019 eingereicht. Dieser stellt laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers die Grundlage für die Zulassung in China dar.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert, für das Gesamtüberleben auf Basis der Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.01.2019 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 31.07.2019 für die chinesische Kohorte; für die Endpunkte zu Nebenwirkungen, mit Ausnahme der spezifischen UE, auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 31.07.2019 für die chinesische Kohorte; für spezifische UE auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 24.01.2019 für die chinesische Kohorte; für die übrigen</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und bedarf häufig neben der klassischen Hämatoxylin/Eosin-Färbung auch einer zusätzlichen immunhistochemischen Untersuchung (13, 14).</p> <p>Hinsichtlich des positiven prognostischen Charakteristikums „weibliches Geschlecht“ liegt ebenfalls ein Unterschied in den Anteilen der chinesischen Kohorte und dem deutschen Versorgungsalltag vor. In Deutschland sind ca. 38,8 % der SCLC Patienten weiblich, in der chinesischen Kohorte waren es nur halb so viele (20,9 %) (11).</p> <p>Für die vorliegende Betrachtung stellt die Ethnie den wichtigsten positiven prognostischen Faktor dar. Wie in der Literatur beschrieben, haben SCLC Patienten mit asiatischer Abstammung eine deutlich bessere Überlebensprognose als andere Ethnien. Die Ursache dieses Effekts ist bisher wissenschaftlich noch nicht erklärt. In der Studie von Ou et al. von 2009 wurde gezeigt, dass nach 24 Monaten noch doppelt so viele asiatische Patienten am Leben waren als Patienten anderer Ethnien (9). Die chinesische Kohorte beinhaltet per Definition 100 % asiatische Patienten, eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag ist dementsprechend nicht gegeben.</p> <p>Fazit: Zusammenfassend zeigt sich, dass sich die chinesische Kohorte</p>	<p>Endpunkte auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 29.10.2018 für die chinesische Kohorte.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bezüglich aller wichtigen prognostisch und versorgungsrelevanten Charakteristika deutlich vom deutschen Versorgungskontext unterscheidet (siehe Tabelle 1 im Anhang) und somit nicht geeignet ist, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten. Die chinesische Kohorte ist folglich keine relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung.</p>	
5, 1-14	<p>Relevanz einer metaanalytischen Bewertung</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG hat in seiner Bewertung eine Metaanalyse vorgenommen. Aus Sicht von Roche ist die Beurteilung des Zusatznutzens auf Basis einer Metaanalyse der globalen und chinesischen Kohorte (sei es auf aggregierten oder individuellen Patientendaten) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht adäquat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Metaanalyse der chinesischen und globalen Kohorte ist nicht sachgemäß. Folglich fordert Roche eine Neubewertung des Zusatznutzens ausschließlich auf Basis der relevanten globalen Studienkohorte der Studie IMpower133.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Roche begründet dies wie folgt.</i></p> <p>Um im vorliegenden Fall sinnhaft eine Metaanalyse durchzuführen, müssen mehrere Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Die zusammenfassenden Studien sollten die gleiche medizinische Fragestellung verfolgen.b. Studien mit gleicher Fragestellung sollten bezüglich wichtiger Studien- und Patientencharakteristika vergleichbar sein. <p>Zu a)</p> <p>Die Fragestellungen zu beiden Kohorten unterscheiden sich:</p> <ul style="list-style-type: none">– Ziel der globalen Studie war es den Effekt hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit CE gegenüber Placebo + CE für eine weltweite (mehrheitlich kaukasische) Population zu schätzen. I.– Ziel der chinesischen Kohorte war es den Effekt hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit einer ausschließlich in China oder Taiwan lebenden Population zu schätzen.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Zusammenführung der beiden Fragestellungen durch eine Metaanalyse ist aus Sicht der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zielführend. Sinnhaft ist eine Metaanalyse von zwei Studien nur dann, wenn beide Studien die gleiche Fragestellung zum Ziel haben. In diesem Fall würde die Effektschätzung für diese identische Fragestellung durch die Ausweitung der Fallzahl präzisiert. Im vorliegenden Fall hat das IQWiG jedoch zwei Studien metaanalytisch zusammengeführt, die unterschiedliche, oben erläuterte, Fragestellungen beantworten. Das Ergebnis der entsprechenden Schätzung ist deshalb nicht geeignet um eine Aussage über den Zusatznutzen für den deutschen Versorgungskontext zu treffen.</p> <p>Zu b)</p> <p>Wie bereits im Dossier gezeigt ist die globale Kohorte der Studie IMpower133 mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar (15). Dies wurde auch vom IQWiG nicht kritisiert. Die chinesische Kohorte ist, wie im vorherigen Abschnitt gezeigt, hinsichtlich wichtiger versorgungsrelevanter und krankheitsspezifischer prognostischer Charakteristika allerdings nicht mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar. Die Ähnlichkeitsannahme zwischen der globalen und der chinesischen Kohorte ist</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dementsprechend nicht gegeben und eine Metaanalyse kann nicht sinnhaft durchgeführt werden.</p> <p>Weiterhin gibt es deutliche und relevante Unterschiede in der globalen und chinesischen Kohorte hinsichtlich den Folgetherapien nach einem Progress (siehe Tabelle 2 im Anhang). Bei in etwa gleicher Anzahl von Patienten mit Folgetherapien wurden in der chinesischen Kohorte in keinem Fall (vs. etwa einem Fünftel in der globalen Kohorte) Anthrazykline verabreicht, dafür aber bei 10 % der Patienten (vs. 0,7 % in der globalen Kohorte) Target-Therapien. Letzteres dürfte durch das deutlich unterschiedliche genomische Profil des SCLC bei chinesischen gegenüber westlichen Patienten zu erklären sein (16, 17).</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht von Roche ist diese chinesische Kohorte nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und somit nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Die globale und die chinesische Kohorte haben zwei unterschiedliche Fragestellungen, die sich nicht sinnvoll zusammenführen lassen. Des Weiteren sind die beiden Kohorten hinsichtlich Studien- und Patientencharakteristika nicht ähnlich genug um aus medizinischer</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sicht eine Metaanalyse sinnvoll durchzuführen.</p> <p>Da die globale Kohorte (wie im Dossier detailliert dargelegt und vom IQWiG nicht kritisiert) das Kriterium der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext erfüllt und somit eine ausreichend valide Evidenzbasis vorliegt, sollte die Bewertung des Zusatznutzens der Studie IMpower133 ausschließlich auf Basis der relevanten und aussagekräftigen globalen Studienkohorte vorgenommen werden.</p>	
	<p>Nachreichung der nicht bewertungsrelevanten und vom IQWiG geforderten Metaanalyse</p> <p>Trotz der genannten Gründe, die gegen die Durchführung einer Metaanalyse sprechen, wurde diese vom IQWiG berechnet.</p> <p>In seiner Bewertung führt das IQWiG aus, nicht alle Studiendaten der chinesischen Kohorte im Dossier vorliegen zu haben, um eine vollständige Metaanalyse durchführen zu können. Eine Bewertung des Gesamtüberlebens könne somit nicht vorgenommen werden.</p> <p>Ungeachtet gravierender Bedenken hinsichtlich der Sinnhaftigkeit einer solchen Analyse reicht Roche die metaanalytischen Auswertungen im Anhang dieser Stellungnahme (IMpower133_zusätzliche Analysen_2020) nach.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass für die</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chinesische Kohorte ein weiterer Datenschnitt durchgeführt wurde (Datenschnitt 31. Juli 2019), dessen Datenanalyse erst nach Einreichung des Dossiers gemacht wurde (21. Oktober 2019). Dieser 3. Datenschnitt vom 31.07.2019 stellt die Grundlage für die Zulassung in China dar. Da die chinesische Kohorte nie zur Hypothesentestung vorgesehen war, wurden auch keine Ereigniszahlen und Signifikanzniveaus geplant, die einen confirmatorischen Datenschnitt definieren würden. Des Weiteren ist dieser 3. Datenschnitt vom 31.07.2019 die grundlegende Evidenz für die Zulassung in China. Diese beiden Tatsachen sprechen dafür, den 3. Datenschnitt der chinesischen Kohorte für die Metaanalyse heranzuziehen (18).</p> <p>Entsprechend wird die von Roche durchgeführte Metaanalyse auf Basis des confirmatorischen Datenschnitts der globalen Kohorte und der zulassungsrelevanten Datenanalyse der chinesischen Kohorte nachgereicht.</p> <p>Wie die alleinige Betrachtung der relevanten globalen Kohorte zeigen die Ergebnisse der Metanalyse einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,60; 0,94]).</p> <p>Auch wenn die metaanalytische Betrachtung zu keinen nutzenbewertungsrelevanten Unterschieden zu den Ergebnissen der globalen Kohorte führt ist Roche weiterhin der Meinung, dass diese Analyse nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden sollte.	
6, 32-37	<p>Nachteil der Kombination Atezolizumab + CE im Endpunkt „Abbruch der Therapie wegen eines UE“</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Nachteil im Endpunkt „Abbruch der Therapie wegen eines UE“ fest:</p> <p><i>„Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit CE. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit CE im Vergleich zu Placebo + CE.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es bestehen keine patientenrelevanten Nachteile für die Patienten</p>	<p>Im Interventionsarm der globalen Kohorte haben ca. 11 % und im Vergleichsarm ca. 3 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. In der chinesischen Kohorte haben ca. 12 % der Patienten im Interventionsarm aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung abgebrochen, im Vergleichsarm kein Patient. Somit kann für die chinesische Kohorte kein Effektschätzer berechnet werden und eine metaanalytische Auswertung zu beiden Kohorten ist nicht verfügbar. Die Bewertung basiert daher auf der Ereigniszeitanalyse zur globalen Kohorte. Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.</p> <p>In diesem Zusammenhang wird der vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme vorgetragene Einschätzung zu diesem Endpunkt, dass der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Atezolizumab in</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm im Endpunkt „Abbruch der Therapie wegen eines UE“.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Die Verträglichkeit eines Arzneimittels ist auf Grund der Relevanz für den Patienten für die Nutzenbewertung von zentraler Bedeutung. Zu bewerten ist dabei, ob ein <i>neues</i> Behandlungsschema dem Patienten <i>gegenüber der bisherigen Standardtherapie</i> relevante Nachteile bereitet. In diese Bewertung geht neben den statistischen Unterschieden in den Hauptkategorien vor allem ein, ob eventuelle unerwünschte Ereignisse behandelbar sowie vollumfänglich reversibel sind.</p> <p>Im vorliegenden Verfahren wird die zusätzliche Therapie mit Atezolizumab gegenüber der alleinigen Therapie mit CE verglichen. Anders als bei einem Vergleich von zwei Einzelsubstanzen (Monotherapien) ist damit ein Vorteil der Prüfbehandlung gegenüber der Kontrolltherapie in den Endpunkten zur Verträglichkeit grundsätzlich nicht zu erwarten. Bemerkenswert ist im vorliegenden Fall zunächst, dass die zusätzliche Verabreichung von Atezolizumab weder die Gesamthäufigkeit der UE noch die patientenrelevanten Kategorien der schweren, schwerwiegenden oder fatalen UE beeinflusst.</p> <p>Der statistisch signifikante Effekt in der Kategorie „Abbruch wegen</p>	<p>Kombination mit Carboplatin und Etoposid im vorliegenden Fall nicht patientenrelevant sei, weil zumeist nur die zusätzliche Gabe von Atezolizumab bzw. Placebo abgebrochen wurde, nicht gefolgt. Auch der Abbruch von einer Komponente eines Behandlungsregimes erfolgt infolge des Eintretens eines derart bedeutsamen unerwünschten Ereignisses, dass zur Folge hat, dass die Behandlung nicht mehr toleriert wird und abgebrochen werden muss. Somit stellt dieser Abbruch als Indikator für das Auftreten eines bedeutsamen unerwünschten Ereignisses ein patientenrelevantes Ereignis dar.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eines UE“ ist, wie bereits im Dossier dargelegt, aus Sicht von Roche nicht patientenrelevant. Zum einen ist die häufigste Ursache die – erwartete und mit probaten Methoden zu behandelnde – Infusionsreaktion, und zum anderen entsteht den betroffenen Patienten im Vergleich zum Kontrollarm nur in den wenigsten Fällen durch den Abbruch selbst tatsächlich ein Nachteil. Dies hat folgende Gründe (siehe Tabelle 3 im Anhang):</p> <ul style="list-style-type: none"> – In den meisten Fällen wurde ausschließlich die <i>zusätzliche</i> Gabe von Atezolizumab bzw. Placebo abgebrochen, während die Patienten die Chemotherapie weiter erhielten bzw. diese planmäßig beendet worden war. Ein Nachteil durch den Abbruch ist im Prüfarm gegenüber der Standardtherapie bei diesen Patienten nicht gegeben, da die Behandlung mit Chemotherapie weitergeführt wird. Als Beispiel sei der Patient mit der ID 292096/10379 genannt, bei dem aufgrund einer Infusionsreaktion an Tag 1 Atezolizumab abgebrochen, die Chemotherapie jedoch wie geplant bis zum Ende nach 4 Zyklen verabreicht wurde. – Bezüglich des – zweifellos patientenrelevanten – Abbruchs der gesamten Studienmedikation war der Unterschied zwischen den Studienarmen mit 4 vs. 1 Patienten nicht statistisch signifikant. Darüber hinaus war von den 4 Patienten, bei denen im Prüfarm wegen eines UE die gesamte Medikation abgesetzt wurde, das auslösende Ereignis nur in einem Fall (ID 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>292086/10154, Ileus Grad 3) ursächlich der Gabe von Atezolizumab zugeordnet worden. Zwei weitere Fälle wurden als mit der Chemotherapie in Zusammenhang stehend bewertet (ID 292093/10364, IRR Grad 3 sowie ID 292354/10341, Pneumonie Grad 4). Bei einem weiteren Fall wurde kein Zusammenhang mit der Prüfintervention bzw. Chemotherapie hergestellt („not related“; ID 291450/10252, Harnwegsinfekt Grad 3).</p> <p>Im Hinblick auf den Endpunkt „Abbruch der Therapie wegen eines UE“ ist aus den oben genannten Gründen somit kein patientenrelevanter Nachteil festzustellen. Damit profitieren die Patienten ohne relevante Abstriche in der Verträglichkeit vom verlängerten Gesamtüberleben durch die zusätzliche Krebsimmuntherapie.</p>	
7, 1-9	<p>Spezifische UE</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG führt bei der Bewertung der Verträglichkeit folgendes aus: „Für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit CE. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils</p>	<p>Im Detail zeigen sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bezüglich immunvermittelter UEs, immunvermittelter schwerwiegender UEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad 3 und 4).</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit CE im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es bestehen keine patientenrelevanten Nachteile für die Patienten im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm im Endpunkt „Spezifische UE“.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Das Konzept der AESI stammt aus dem Bereich der Pharmakovigilanz und ist ein bei neuen Wirkstoffen und Wirkstoffklassen hochrelevantes Instrument, um Sicherheitsprofile kennenzulernen, zu charakterisieren und so den Umgang mit und Risiken von AESI zu verstehen. Die Auswahl der AESI ist produktspezifisch, erfolgt durch den pU und unterliegt keinen spezifischen gesetzlichen Regularien. Unabhängig von der Einstufung als schweres oder schwerwiegendes UE werden alle AESI eng überwacht sowie direkt an den pU und konsekutiv an die Zulassungsbehörden berichtet. Hierdurch wird das Sicherheitsprofil neuer Substanzen engmaschig und gezielt monitoriert. Potenzielle produktspezifische Sicherheitsbedenken können auf diese Weise möglichst schnell definiert und kommuniziert werden. Dies ist essenziell für den Arzneimittelzulassungsprozess und den</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiealltag.</p> <p>Hieraus wird deutlich, dass AESI substanz- oder wirkstoffklassenspezifisch sind. Das prinzipielle Charakterisieren des Sicherheitsprofils steht im Fokus, nicht der Vergleich von (für die <i>Prüfsubstanz</i> definierten) AESI zwischen Prüfsubstanz und zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT). Die zVT umfasst in der Studie IMpower133 eine Therapie mit CE. Beide Chemotherapeutika (Platinverbindung und Topoisomerase-II-Inhibitor) gehören aufgrund ihrer pharmakodynamischen Wirkweise nicht derselben Wirkstoffklasse wie Atezolizumab (Immun-Checkpoint-Inhibitor) an. Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren gehört zu den neuesten Wirkprinzipien in der onkologischen Therapie. Um die mit einer Immuntherapie in Verbindung stehenden Nebenwirkungen möglichst umfassend, präzise und sicher zu erfassen, wurden sämtliche möglicherweise immunvermittelten Nebenwirkungen (in sehr weit gespannter Definition) als AESI für Atezolizumab eingestuft, woraus sich eine hohe Anzahl an AESI ergibt. Die für Atezolizumab definierten AESI spielen bei der Behandlung mit CE hingegen keine Rolle. Die Bewertung eines Zusatznutzens bzw. eines geringeren Nutzens gegenüber der Kontrollbehandlung in den Gesamtkategorien des Endpunkts AESI ist daher aus Sicht von Roche unsachgemäß.</p> <p>Zudem wird Atezolizumab in der Studie IMpower133 als Add-On zur Therapie mit CE verabreicht. Wird einer Therapie ein weiteres</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimittel hinzugefügt, ist sicher davon auszugehen, dass das Nebenwirkungsprofil durch die Add-On-Gabe potenziell schlechter ausfällt; ein vermehrtes Auftreten von Atezolizumab-spezifischen AESI ist absolut erwartet. Folglich sollte bei der Bewertung des Verträglichkeitsendpunktes AESI nicht allein das Betrachten statistischer Effektmaße, sondern besonders die medizinische Relevanz im Vordergrund stehen. Wenn AESI als handhabbare, das Sicherheitsprofil nicht negativ beeinflussende Nebenwirkungen bewertet werden, beeinflussen sie nicht die Therapieentscheidung. Es kann in Folge von keinem geringeren Nutzen ausgegangen werden.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab, einschließlich der immunvermittelten Nebenwirkungen, ist auf Grund weitreichender Erfahrung mittlerweile etabliert und wird als günstig eingestuft. Die Verträglichkeit wurde durch die Studie IMpower133 bestätigt: Durch die Gabe von Atezolizumab traten weder neue noch bedenkliche Nebenwirkungen auf.</p> <p>Die Gabe von Atezolizumab geht mit einem erwarteten vermehrten Auftreten von Atezolizumab-spezifischen AESI (immunvermittelte Nebenwirkungen) im Prüfarm einher. Da diese weder die Gesamtverträglichkeit nachteilig verändern, noch aus inhaltlich-medizinischer Sicht die Entscheidung für die effektivere Therapie des Prüfarmes beeinflussen, ist im Verträglichkeitsendpunkt AESI aus Sicht von Roche kein Zusatznutzen, aber auch kein geringerer</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

Literaturverzeichnis

1. Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969; 46(4):516–25.
2. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Oct(4):1-48.
3. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0., AWMF-Registernummer: 020/007OL. Stand: 02.2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [aufgerufen 16.08.2019].
4. Mamdani H, Induru R, Jalal SI. Novel therapies in small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(5):533–44.
5. Ou S-HI, Zell JA. The Applicability of the Proposed IASLC Staging Revisions to Small Cell Lung Cancer (SCLC) with Comparison to the Current UICC 6th TNM Edition. *J Thorac Oncol* 2009; 4(3):300–10.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A19-86 - Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0: Dossierbewertung 2020.
7. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials: Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96), Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf. [aufgerufen 12.04.2019].
8. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, Perry MC, Chahinian AP, Comis R et al. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: An analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7(3):344–54.
9. Ou S-HI, Ziogas A, Zell JA. Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): The importance of smoking history, socioeconomic and marital statuses, and ethnicity. *J Thorac Oncol* 2009; 4(1):37–43.
10. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990; 8(9):1563–74.
11. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR _China Subpopulation_Study GO30081.
12. iOMEDICO. Tumorregister Lungenkarzinom: Abschlussauswertung. Stand: 05.2016; [Datenstand 31.01.2016]; 2016.

13. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, Witte B, Beasley MB, Chung J-H et al. The Use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Its Differential Diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. *J Thorac Oncol* 2017; 12(2):334–46.
14. den Bakker MA, Willemsen S, Grünberg K, Noorduijn LA, van Oosterhout MFM, van Suylen RJ et al. Small cell carcinoma of the lung and large cell neuroendocrine carcinoma interobserver variability. *Histopathology* 2010; 56(3):356–63.
15. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Atezolizumab (Tecentriq®) Modul 4 A; [Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen] 2019.
16. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015; 524(7563):47–53.
17. Hu J, Wang Y, Zhang Y, Yu Y, Chen H, Liu K et al. Comprehensive genomic profiling of small cell lung cancer in Chinese patients and the implications for therapeutic potential. *Cancer Med* 2019; 8(9):4338–47.
18. F. Hoffmann-La Roche Ltd. CLINICAL STUDY REPORT _China Subpopulation_Study GO30081: Data Cutoff Date 31 July 2019 2019.
19. F. Hoffmann-La Roche Ltd. CLINICAL STUDY REPORT: Primary CSR Study GO30081, (IMpower133). A Phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer. Report No. 1084268 September, 2018 2018.

Anhang

Tabelle 1: Vergleich der Baseline-Charakteristika der chinesischen Kohorte zum deutschen Versorgungsalltag (Tumorregister Lungenkarzinom)
(11, 12)

Kriterium	Tumorregister Lungenkarzinom	China-Kohorte	Signifikanz ^a
Alter			
<65 Jahre	NA	76 (69,1%)	p=0,0042
≥65 Jahre	NA	34 (30,9%)	
Mittelwert	65,0±9,4	60,2±8,9	
Geschlecht			
männlich	61,0%	87 (79,1%)	p=0,044
weiblich	38,8%	23 (20,9%)	
ECOG PS			
0	NA	9 (8,2%)	p<0,0001
1	NA	101 (91,8%)	
Mittelwert	0,9±0,7	0,91	
Raucherstatus			
Niemals	4,6%	26 (23,6%)	p<0,0001
Aktuell	33,5%	19 (17,3%)	
Früher	61,9%	65 (59,1%)	
Hirnmetastasen			
Ja	11,7%	4 (3,6%)	p=0,0766
Nein	88,3%	106 (96,4%)	
a Vergleich der globalen und der China-Kohorte mit Fisher's exact Test (4-Felder-Tafel) oder χ^2 -Test (>4-Felder-Tafel)			

Tabelle 2: Folgetherapien in der globalen und der chinesischen Kohorte (11, 19)

Therapie	Globale Kohorte	Chinesische Kohorte
Folgetherapie insgesamt	220 (54,6%)	64 (58,2%)
Gesamtzahl von Behandlungen/Linien	314	105
Chemotherapie/Anthrazyklin	77 (19,1%)	-
Chemotherapie/Non-Anthrazyklin	169 (41,9%)	60 (54,5%)
Target-Therapie	3 (0,7%)	11 (10,0%)
Immuntherapie	21 (5,2%)	1 (0,9%)
Anderes Biologikum	-	1 (0,9%)
Sonstige	4 (1,0%)	3 (2,7%)

5.2 Stellungnahme Astra Zeneca GmbH

Datum	05. Februar 2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentric®
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.01.2020 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) nehmen [1].</p> <p>Atezolizumab ist u.a. angezeigt in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) (siehe Abschnitt 5.1) [2].</p> <p>AstraZeneca ist mit einem Portfolio an Produkten im Bereich des Lungenkarzinoms in Deutschland vertreten und Hersteller des Wirkstoffs Durvalumab, welcher derzeit von der EMA im Rahmen einer Indikationserweiterung zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms bewertet wird.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 64	<p>Anmerkung: <u>Zu Abschnitt 3.1.3 – Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt in drei Schritten (1, 2a und 2b) die vom pU dargelegte Herleitung der Patientenzahlen im zu bewertenden Anwendungsgebiet des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Die Herleitung der Patientenzahlen umfasst die folgenden Schritte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit SCLC • Schritt 2 a) Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose • Schritt 2 b) Patientinnen und Patienten mit SCLC, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen“ [1]. <p>In der Herleitung der GKV-Patientenpopulation werden nach</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die angegebene Spanne spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auffassung von AstraZeneca zwei Aspekte vernachlässigt:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Nicht alle ES-SCLC-Patienten erhalten eine systemische platinbasierte Chemotherapie in Erstlinieb) Nur ein Teil der hergeleiteten Patienten ist gemäß Anwendungsgebiet von Atezolizumab aufgrund der Einschränkung auf die Kombination allein mit Carboplatin und Etoposid zu berücksichtigen. <p>Die hergeleitete Patientenanzahl der GKV-Zielpopulation ist daher aus Sicht von AstraZeneca möglicherweise überschätzt.</p> <p><u>Begründung</u></p> <ul style="list-style-type: none">a) <i>Die Initiierung einer platinbasierten Chemotherapie bei ES-SCLC-Patienten ist u.a. abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten:</i> <p>AstraZeneca möchte an dieser Stelle anmerken, dass die Initiierung einer platinbasierten Chemotherapie nicht bei jedem ES-SCLC Patienten uneingeschränkt empfohlen ist, da der Allgemeinzustand der Patienten bei Diagnosestellung ein entscheidendes Kriterium bei der Entscheidung über den</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einsatz einer Chemotherapie ist. So sind die Therapieoptionen bei Patienten mit Lungenkarzinom oft durch reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbidität eingeschränkt [3].</p> <p>b) <i>Allein Patienten, die mit Platindublette, bestehend aus Carboplatin und Etoposid, behandelt werden, sind für eine Therapie mit Atezolizumab geeignet:</i></p> <p>Atezolizumab ist zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zugelassen [2]. Somit können nur Patienten, die diese Therapieform erhalten in die Herleitung eingehen. Patienten, die eine Kombination von Etoposid und Cisplatin erhalten, dürften demnach nicht berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Quellen</u></p> <p>1) <i>Prospektive TLK-Kohortenstudie (Tumour Registry Lung Cancer)</i></p> <p><i>Zu Aspekt b) Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab geeignet sind (Kombination mit Carboplatin und Etoposid)</i></p> <p>Die prospektive TLK-Kohortenstudie, durchgeführt in Deutschland, hat 432 eingeschlossene ES-SCLC-Patienten in Bezug auf ihre Therapie in der Erst-, Zweit- und Drittlinie ausgewertet [4]. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Erstlinientherapie erhalten hatten. Die Auswertung zeigt, dass von den Patienten, die mindestens eine palliative Erstlinientherapie erhalten hatten:</p> <ul style="list-style-type: none">• 84,5% insgesamt eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Etoposid erhalten haben• 46,3% davon die Kombination aus Carboplatin und Etoposid erhielten, die Voraussetzung für den zulassungskonformen Einsatz von Atezolizumab ist.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>2) Lungenkrebsregister der Evangelischen Lungenklinik (ELK) Berlin</i></p> <p>Eine weitere deutsche Quelle liegt AstraZeneca bislang nur in Form von Erkenntnissen eines Posters zur Beschreibung des Lungenkrebsregisters der ELK Berlin vor, präsentiert auf dem 60. Kongress der DGP 2019 (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V; Poster P539, <i>Kurz et al.: Kleinzelliges Lungenkarzinom – Auswertung des klinischen Krebsregisters der ELK Berlin 1997-2017</i>). Wir verfügen jedoch weder über eine PDF-Version des Posters noch eine Copyright-Lizenz, so dass die folgenden Ausführungen lediglich als Anstoß für den G-BA dienen können, ggf. diese oder weitere Informationen zu den Anteilen an Patienten, die generell eine platinbasierte Chemotherapie in Erstlinie, bzw. eine Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und Etoposid erhalten, heranzuziehen. Im Folgenden seien die wesentlichen hier relevanten Informationen aus obigem Poster zusammengefasst:</p> <p>Die Auswertung des klinischen Krebsregisters der ELK Berlin zum kleinzelligen Lungenkarzinom liefert u.a. Angaben zum Anteil der SCLC-Patienten,</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die generell eine Erstliniensystemtherapie und im Speziellen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, basierend auf Carboplatin und Etoposid als Erstlinientherapie, erhalten hatten.</p> <p>Die Daten des ELK-Lungenkrebsregisters wurden hierzu systematisch bezüglich aller Patienten mit histologisch gesichertem SCLC ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Erstdiagnose zwischen 1997 und 2017, und die Auswertung erfolgte für verschiedene Parameter, darunter Alter, Geschlecht, Tumorstadium, erfolgte Therapie und Gesamtüberleben.</p> <p><i>Zu Aspekt a) Anteil an Patienten, die keine systemische platinbasierte Chemotherapie in Erstlinie erhalten</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Es wurden 1.751 Patienten mit SCLC erfasst, davon erhielten 1.389 Patienten (79,3%) eine Erstlinien-Systemtherapie, somit erhielten 20,7% aller Patienten grundsätzlich keine Erstlinientherapie.• Von den 1.389 Patienten, die eine Erstlinientherapie erhielten, bekamen 1.262 Patienten eine platinbasierte	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie in Kombination mit Etoposid. Dies entspricht 72,1% der Patienten des ELK-Lungenkrebsregisters. 27,9% der Patienten erhielten somit keine platinbasierte Chemotherapie in Erstlinie.</p> <p>Die o.g. Daten des ELK-Lungenkrebsregisters beziehen sich auf sämtliche SCLC-Patienten, wobei sich die überwiegende Mehrheit (68%), der herangezogenen Register-Population bei Erstdiagnose bereits im Tumorstadium IV befanden. Differenziertere Erhebungen für den Anteil an Patienten im Stadium ES, die eine Chemotherapie erhielten, wurden in o.g. Poster nicht präsentiert.</p> <p>Die Leitlinie empfiehlt eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid als Erstlinientherapie in nahezu allen Stadien des SCLC [3]. Der vom ELK-Lungenkrebsregister über alle Stadien hinweg ermittelte Anteil von 27,9 % der SCLC-Patienten, die keine platinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie erhalten haben, dürfte im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) infolge eines tendenziell vergleichsweise schlechteren Allgemeinzustands vermutlich höher ausfallen. Insofern könnten o.g. ca. 28% ggf. als konservative Schätzung desjenigen Anteils der ES-SCLC-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, die keine Therapie mit Carboplatin+Etoposid erhalten, herangezogen werden.</p> <p><i>Zu Aspekt b) Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab geeignet sind (Platindublette, bestehend aus Carboplatin und Etoposid)</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Von den 1262 Patienten, eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid erhielten, bekamen 501 Patienten eine Kombination mit Cisplatin (39,7%). Entsprechend finden sich in diesem Beispiel der Realversorgung nur etwa 60% der Patienten, die durch die Gabe einer Platindublette mit Carboplatin als Kombinationspartner überhaupt für eine Behandlung in Kombination mit Atezolizumab infrage kommen könnten. Würde man somit zusätzlich zu den zuvor genannten Überlegungen auch noch um diejenigen Patienten bereinigen, die mit Cisplatin behandelt werden, läge der Anteil von ES-SCLC-Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen, deutlich höher als o.g. ca. 28%.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>3) US-Kohorte zur Evaluierung der Überlebensdaten bei ES-SCLC-Patienten</i></p> <p>In eine Studie zur Evaluierung der Überlebensdaten bei ES-SCLC Patienten, durchgeführt in den USA, wurden 5498 Patienten mit histologisch gesicherter ES-SCLC eingeschlossen. Die Auswertung zeigt, dass</p> <ul style="list-style-type: none">• 45% der betrachteten Grundgesamtheit keine Therapie erhalten haben• 86% der Patienten mit einer Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid erhalten haben [5]. <p>In Bezug auf den Anteil an Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Etoposid entsprechen diese Daten den in Deutschland erhobenen Daten im Rahmen der Kohortenstudie (84,5% versus 86%) und stützen vor dem Hintergrund der auch in den USA geltenden Therapieempfehlungen für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid gemäß NCCN weiter die Annahme von AstraZeneca, dass die relevante</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenanzahl der GKV-Zielpopulation höchstwahrscheinlich geringer ist.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die Auswertungen aller hier genannten Studien deuten konsistent darauf hin, dass die hergeleitete Patientenanzahl der GKV-Zielpopulation überschätzt ist, da nicht alle Patienten im Stadium ES uneingeschränkt für eine platinhaltige Chemotherapie und im Speziellen die Therapie von Carboplatin in Kombination mit Etoposid geeignet sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>AstraZeneca würde vor diesem Hintergrund darauf hinweisen, dass bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation, sowohl der Aspekt</p> <p>a) <i>Patienten, die generell eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten</i></p> <p>als auch speziell</p> <p>b) <i>Patienten, die eine platinbasierte Kombinationschemotherapie in Verbindung mit Carboplatin</i> als Voraussetzung für die Therapie mit Atezolizumab</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhalten“ berücksichtigt werden sollte, da aufgrund der Krankheitsschwere und dem damit einhergehenden reduzierten Allgemeinzustand nicht alle Patienten mit ES-SCLC für eine platinbasierte Kombinationstherapie infrage kommen und klare Zulassungsbedingte Limitationen für den Einsatz von Atezolizumab vorliegen.	

Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020).** IQWiG-Berichte Nr. 868 Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1. Vom 15.01.2020 [Zugriff: 29.01.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3367/2019-10-15_Nutzenbewertung_Atezolizumab_D-491.pdf
- 2. Roche Pharma AG (2019).** Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2019). [Zugriff am: 05.02.2020] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>
- 3. Wolf, M., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O. & Griesinger, F. (2019).** DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). [Zugriff am: 05.02.2020] <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>
- 4. Steffens, C.-C., Elender, C., Hutzschenreuter, U., Dille, S., Binnering, A., Spring, L., Jänicke, M., Marchner, N., the TLK-Group. (2018).** Treatment and outcome of 432 patients with extensive-stage small cell lung cancer in first, second and third line – results from the prospective German TLK cohort study. [Zugriff am: 31.01.2020] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31345567>
- 5. Danese, M., Gleeson, M, Lubeck, J., Korytowsky, B., Bobiak, S. (2017).** Treatment patterns and survival among patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC). [Zugriff am: 31.01.2020] https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20026

5.3 Stellungnahme Sanofi-Aventis GmbH

Datum	05.02.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentiq®
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten und Arzneimitteln im Vertrieb und in Entwicklung für Patientinnen mit Bronchialkarzinom und anderen malignen Erkrankungen möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Atezolizumab (Tecentriq®) in dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet „kleinzelliges, fortgeschrittenes Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie“ Stellung nehmen.</p>	
<p>Vorteile beim Gesamtüberleben</p> <p>Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq®) im Anwendungsgebiet des kleinzelligen, fortgeschrittenen Lungenkarzinoms ist zu entnehmen, dass das IQWiG die dokumentierten Vorteile hinsichtlich Gesamtüberleben der globalen Kohorte von IMpower 133 zur Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt hat. Auch wenn hier nur teilweise die Daten der Kohorte in China eingeflossen sind, sollte das Ergebnis für den deutschen Versorgungskontext relevant sein.</p> <p>Die Sanofi-Aventis teilt daher den Standpunkt des IQWiG nicht.</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie IMpower133 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. In der globalen Kohorte verstarben bis zum Datenschnitt vom 24.01.2019 im Interventionsarm 142 Patienten (70,6 %) und im Vergleichsarm 160 Patienten (79,2 %). Innerhalb der chinesischen Kohorte verstarben im Interventionsarm und Kontrollarm jeweils 41 Patienten (71,9 % vs. 77,4 %) zum Datenschnitt vom 31.07.2019.</p> <p>In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Etoposid (HR: 0,79 [95 %-KI: 0,65; 0,97], p = 0,026).</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der Studie IMpower133 eine geringe Verlängerung des Gesamtüberlebens und damit ein geringer Zusatznutzen vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“</p> <p>Der Nutzenbewertung des IQWiG ist zudem die Einschätzung und Bewertung des Morbiditätsendpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) zu entnehmen.</p> <p>Sanofi-Aventis möchte zu diesem Punkt kritisch anmerken, dass aus klinischer Sicht der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für den Patienten sehr wohl Relevanz aufweist und auch bei der Bewertung des Therapieerfolgs berücksichtigt wird. Der medizinischen Einschätzung steht die durch das IQWiG vertretene methodische Auffassung entgegen und der G-BA ist bisher diesem Denkansatz gefolgt. Allerdings gibt es im Hinblick auf das Thema „Patientenrelevanz“ innerhalb des G-BA keine einheitliche Einschätzung, wie das Progressionsfreie Überleben zu bewerten sei. Im internationalen Vergleich erscheint die strikte Ablehnung des Morbiditätsendpunktes „Progressionsfreies Überleben“ als Einzelfall. Die Sanofi-Aventis teilt den Standpunkt des IQWiG nicht.</p>	<p>Das PFS stellt einen co-primären Endpunkt der Studie IMpower133 dar und ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach RECIST oder des Todes durch jegliche Ursache. Das PFS war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Interventionsarm der globalen Kohorte gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 0,9 Monate im Median verlängert (5,2 vs. 4,3 Monate im Median; (HR: 0,77 [0,62; 0,96]; $p < 0,017$). In der chinesischen Kohorte zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Kohorten liegt nicht vor.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	16.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab – Tecentriq® (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges, fortgeschrittenes Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a. Am 15.01.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®).</p> <p>Atezolizumab ist im neuen Anwendungsgebiet angezeigt in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Europäische Kommission, 2019a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zum Ergebnis: „Zusatznutzen nicht belegt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Europäische Kommission, 2019b) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2019c) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Atezolizumab.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Atezolizumab einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Europäische Kommission, 2019a). - Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen. 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beratern</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. - Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater. 	
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2019a. Atezolizumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm> [Aufgerufen am 16.01.2020].
- [2] Europäische Kommission. 2019b. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 16.01.2020].
- [3] Europäische Kommission. 2019c. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm> [Aufgerufen am 16.01.2020].
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2020. IQWiG-Berichte – Nr. 868 Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503> [Aufgerufen am 16.01.2020].

5.5 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	05.02.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tezentriq®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 74, Zeile 6 ff.	<p>Anmerkung: Die Ereigniszeitanalysen des EQ-5D VAS werden durch das IQWiG aufgrund fehlender Validität der seitens des pU verwendeten Minimal Important Difference (MID) nicht herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Ereigniszeitanalysen des EQ-5D mit den Responsekriterien von ≥ 10 Punkten in Analogie zu vergangenen Verfahren nach §35a SGB V.</p> <p>Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer legt für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den patientenrelevanten Endpunkt EQ-5D VAS, Auswertungen operationalisiert als Responderanalysen der Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Eine klinisch relevante Verschlechterung definiert er als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert [1].</p>	<p>Für die Auswertung des Gesundheitszustands der Studienpatienten legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.</p> <p>Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.</p> <p>Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Analysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da nach Auffassung des IQWiG, die Validität der Responsekriterien nicht gezeigt wird. [2].</p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, international anerkannter, standardisierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des individuellen Gesundheitsstatus [3, 4], welcher in einer Vielzahl von jeweils kulturell angepassten Sprachversionen vorliegt und auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird [5].</p> <p>Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann.</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen [6]. Die EQ-5D VAS wurde auch bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und Auswertungen wie sie in diesem Fall vorliegen standardmäßig</p>	<p>einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt [7-10].</p> <p>Die durch Pickard et al. [6] identifizierten MIDs stellen die heute beste verfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Aus Sicht von MSD stellt dieser Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Atezolizumab, Modul 4A. Stand 02.10.2019. Zugriff unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3366/2019-10-02_Modul4A_Atezolizumab.pdf
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (kleinzelliges, fortgeschrittenes Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A18-85. Stand 13.01.2020. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/#nutzenbewertung>
3. Rabin, R. and F. de Charro. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*, 2001. 33(5): p. 337-43.
4. de Boer, A.G., et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Health Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2004(13): p. 311-320.
5. Pickard, A.S., et al. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*, 2007. 25(5): p. 365-84.
6. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*, 2007. 5: p. 70.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). Stand 02.08.2018. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich). Stand 17.11.2017. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf). Stand 05.04.2018. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom). Stand 15.12.2016. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>.

5.6 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05.02.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®) im Lungenkarzinom – Nutzenbewertung A19-86 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2019-10-15-D-491
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 03.09.2019 ist Atezolizumab (Tecentriq®) zugelassen: „Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC).“ [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.01.2020 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [2]</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Atezolizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung bei Lungenkarzinom zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Atezolizumab auch B-MS.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 57 Kapitel 2.7.4.3 .2	<p>Nicht Berücksichtigung von PFS als patientenrelevanten Endpunkt</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der morbiditäts- und lebensqualitätsrelevante Endpunkt PFS stellt für das IQWiG keinen geeigneten Endpunkt dar, um patientenrelevante Therapieeffekte zu beschreiben und wurde in der Dossierbewertung nicht eingeschlossen. B-MS hält es für erforderlich, dass PFS vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wird.</p> <p>B-MS bittet den G-BA daher – wie bereits in seinen Stellungnahmen zu weiteren onkologischen Indikationsgebieten – die Diskussion zu PFS als eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint nötig, damit ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang mit methodischen Problemen, die durch die Spannungsfelder zwischen ethischen und/oder zulassungsrechtlichen Erfordernissen einerseits und den Anforderungen der Nutzenbewertung andererseits entstehen, geschaffen wird.</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt PFS ist nach Auffassung von B-MS geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	<p>Das PFS stellt einen co-primären Endpunkt der Studie IMpower133 dar und ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach RECIST oder des Todes durch jegliche Ursache. Das PFS war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Interventionsarm der globalen Kohorte gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 0,9 Monate im Median verlängert (5,2 vs. 4,3 Monate im Median; (HR: 0,77 [0,62; 0,96]; p < 0,017). In der chinesischen Kohorte zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Kohorten liegt nicht vor.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® 1.200mg [online]. 09.2019. [Aufgerufen am 04.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>.
2. IQWiG. Atezolizumab (ES-SCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Aufgerufen am 04.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3367/2019-10-15_Nutzenbewertung_Atezolizumab_D-491.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2019. [Aufgerufen am 04.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>.

5.7 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5.2.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentiq®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Januar 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Atezolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA die Kombinationen aus Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. In der Gesamtschau sieht das Institut negative Effekte im Bereich der Nebenwirkungen.</p>	
<p>Vorteile beim Gesamtüberleben sind zu berücksichtigen</p> <p>Beim Gesamtüberleben liegen für Atezolizumab statistisch signifikante Vorteile in der Studie IMpower133 vor HR 0,76 [0,60; 0,95]; 0,015. Diese Ergebnisse bleiben auch bei der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse mit denen der ergänzenden chinesische Kohorte statistisch signifikant. Die Daten beim Gesamtüberleben werden vom IQWiG jedoch</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie IMpower133 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. In der globalen Kohorte verstarben bis zum Datenschnitt vom 24.01.2019 im Interventionsarm 142 Patienten (70,6 %) und im Vergleichsarm 160 Patienten (79,2 %). Innerhalb der chinesischen Kohorte verstarben im Interventionsarm und Kontrollarm jeweils 41 Patienten (71,9 % vs. 77,4 %) zum Datenschnitt vom 31.07.2019.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufgrund fehlender Subgruppenanalysen für die ergänzende chinesische Kohorte insgesamt als nicht verwertbar eingestuft werden. Die Nichtberücksichtigung der signifikanten Überlebensvorteile erscheint nach Auffassung des vfa unverhältnismäßig und zudem inkonsistent mit der zurückliegenden Bewertungspraxis bei der Berücksichtigung zusätzlicher asiatischer Kohorten.</p> <p>Die Vorteile beim Gesamtüberleben sollten vom G-BA in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Etoposid (HR: 0,79 [95 %-KI: 0,65; 0,97], p = 0,026).</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der Studie IMpower133 eine geringe Verlängerung des Gesamtüberlebens und damit ein geringer Zusatznutzen vor.</p>
<p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus, weil PFS im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen,</p>	<p>Das PFS stellt einen co-primären Endpunkt der Studie IMpower133 dar und ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach RECIST oder des Todes durch jegliche Ursache. Das PFS war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Interventionsarm der globalen Kohorte gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 0,9 Monate im Median verlängert (5,2 vs. 4,3 Monate im Median; (HR: 0,77 [0,62; 0,96]; p < 0,017). In der chinesischen Kohorte zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Kohorten liegt nicht vor.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.</p>	<p>Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	5. Februar 2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom), Nr. 868, A19-86, Version 1.0, Stand: 13.01.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Atezolizumab ist ein sogenannter Checkpoint-Inhibitor. Es ist ein im Fc-Teil modifizierter humanisierter monoklonaler ImmunglobulinG1(IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben, wobei die antitumorale Immunantwort reaktiviert wird, ohne dass eine antikörperinduzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird (1).</p> <p>Bisher war Atezolizumab für die Behandlung des Urothelkarzinoms und des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen, nun erfolgte die Zulassung für das kleinzellige Lungenkarzinom, womit sich die vorliegende Bewertung befasst:</p> <p>„Atezolizumab ist zugelassen in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)“ (1).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 9	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid</p> <table border="1" data-bbox="315 715 1173 890"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 715 745 783">Indikation^a</th> <th data-bbox="745 715 1173 783">Zweckmäßige Vergleichstherapie^{b,c}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 783 745 890">kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)</td> <td data-bbox="745 783 1173 890">Carboplatin + Etoposid oder Cisplatin + Etoposid</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass sich die Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC und UICC). Ferner geht der G-BA davon aus, dass in beiden Studienarmen eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt und die Durchführung dokumentiert wird. Bei Patienten, die keine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten haben, ist eine regelmäßige Kontrolle auf Hirnmetastasen durch bildgebende Verfahren geboten.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Platin-basierte Erstlinienchemotherapie zum Zeitpunkt der Initiierung der Erhaltungstherapie mit Atezolizumab in Monotherapie abgeschlossen ist. Die Durchführung einer Erhaltungstherapie nach initialem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung stellt laut vorliegender Evidenz keinen Standard bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium „Extensive Stage“ dar, da bislang kein Vorteil hinsichtlich des langfristigen Überlebens gezeigt werden konnte. Es wird daher davon ausgegangen, dass den Patienten im Kontrollarm eine Best-Supportive-Care zur Verfügung steht. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen</p>	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b,c}	kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Carboplatin + Etoposid oder Cisplatin + Etoposid	<p>In den vorliegenden Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im extensiven Stadium durchweg der Einsatz von Etoposid in Kombination mit entweder Cisplatin oder Carboplatin empfohlen. Gemäß der S3-Leitlinie können Cisplatin und Carboplatin als gleich wirksam angesehen werden, allerdings wird aufgrund der niedrigeren Nebenwirkungsrate die Anwendung von Carboplatin präferiert. Andere Leitlinien differenzieren in ihren Therapieempfehlungen dagegen nicht zwischen Carboplatin und Cisplatin.</p> <p>Darüber hinaus finden sich zum Teil schwächere Empfehlungen für Irinotecan in Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin). Irinotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, jedoch gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ordnungsfähig. Die Verordnungsfähigkeit von Irinotecan mit einem Platinpräparat ist allerdings nur für Patienten gegeben, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre. Daher kommt eine Kombinationstherapie aus Irinotecan und einem</p>
Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b,c}					
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Carboplatin + Etoposid oder Cisplatin + Etoposid					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; UICC: Union International Contre le Cancer</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte der Festlegung der ZVT des G-BA und wählte aus den dargestellten Therapieoptionen Carboplatin + Etoposid aus.</p>	<p>Platinpräparat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung werden daher die Kombinationstherapien Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 11–21</p>	<p><u>Kritik an den Studien</u></p> <p>Es wurde die zulassungsrelevante Studie IMpower133 (2) in die Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase I (Sicherheit) / III (Wirksamkeit). Es wurde Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (ACE) gegen Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (PCE) untersucht.</p> <p>Diese Studie rekrutierte 403 Patienten („globale Kohorte“) randomisiert im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme.</p> <p>Allerdings bestand eine weitere Kohorte – nach demselben Protokoll behandelt – aus 110 Patienten aus China und Taiwan („China-/Taiwan-Kohorte“). Es besteht eine Überlappung</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten und gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie IMpower133 vorgelegt.</p> <p>Zusätzlich zur globalen Kohorte der Studie wird eine weitere Kohorte in China (chinesische Kohorte) mit gleichem Studienprotokoll untersucht. Die Kohorte in China umfasst insgesamt 110 Patienten, von denen 57 dem Interventionsarm und 53 dem Kontrollarm zugeteilt sind. Die Rekrutierung dieser Kohorte erfolgte nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte, nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers zum Zwecke der Zulassung in China.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A S. 62</p>	<p>zwischen den Kohorten, 10 Patienten wurden in beide Analysen eingeschlossen. Diese Daten sind unveröffentlicht und werden vom pU nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Eine Begründung des pU, wieso diese Daten nur ergänzend dargestellt werden, findet sich in Modul 4A, S. 62: „Insgesamt sind die Patienten der globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte bereits aufgrund von beobachtbaren und erfassten Prognosemerkmalen so heterogen, dass ein Vergleich (oder eine Meta-Analyse) der Ergebnisse beider Studien keine sinnvollen Ergebnisse liefern kann.“</p> <p>Diese Auffassung des pU teilen weder IQWiG noch die AkdÄ. In der frühen Nutzenbewertung sind bibliographische Recherchen deswegen vorgesehen, um möglichst alle verfügbare und relevante Evidenz in die Bewertung einzuschließen. Diese Daten müssen auf Patientenebene zusammen ausgewertet werden, andernfalls kann durch die Datenselektion eine erhebliche Verzerrung entstehen.</p> <p>Aus diesem Grund bewertet die AkdÄ nur die Ergebnisse aus der IQWiG-Dossierbewertung, wobei das IQWiG Folgendes anmerkt:</p> <p>„Für einige Endpunkte konnte aufgrund fehlender Daten bzw. Auswertungen keine Metaanalyse der beiden Kohorten durchgeführt und infolgedessen keine zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens durchgeführt werden.“</p> <p>Die AkdÄ teilt weiterhin die Kritik des IQWiG an den Nachbeobachtungszeiten. Diese sind insbesondere für die Erhebung von Nebenwirkungen viel zu kurz, da bekannt ist, dass bei Checkpoint-Inhibitoren immunvermittelte Nebenwirkungen</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden die Ergebnisse zur chinesischen Kohorte unter Angabe von regulatorischen Gründen, von unterschiedlichen Baselinecharakteristika im Vergleich zur globalen Kohorte und einer mangelnden Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, jedoch ergänzend in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse zur globalen Kohorte und zur chinesischen Kohorte wurden indes vom IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Zum einen da sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit zeigte, zum anderen da im Rahmen der Metaanalysen keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen zu beobachten war.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde die Relevanz der chinesischen Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung seitens der medizinischen Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt. Einerseits wurde, angesichts von unterschiedlichen Baselinecharakteristika zwischen den beiden Kohorten beispielsweise in Bezug auf Alter, Geschlecht, Anteilswerten von Nie-Rauchern und Patienten mit Hirnmetastasen und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der medizinischen Versorgungsstandards,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeitlich verzögert eintreten (3).</p> <p>Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend dem Protokoll einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Darüber hinaus wurden nur Patienten mit vorbehandelten und asymptomatischen Hirnmetastasen eingeschlossen. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 keine Daten vor.</p>	<p>eine metaanalytische Einbeziehung der chinesischen Kohorte in die Nutzenbewertung als schwer nachvollziehbar beschrieben. Andererseits wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen möglichst die gesamte verfügbare Evidenz zu betrachten, um insbesondere aufgrund des vergleichsweise hohen Anteilswertes der chinesischen Kohorte an der Gesamtpopulation in Höhe von 20 % Verzerrungen durch Datenselektion zu vermeiden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zur Fragestellung der Relevanz der chinesischen Kohorte hält es der G-BA im vorliegenden Fall für sachgerecht diese in die Bewertung einzubeziehen. Dem liegt zugrunde, dass die chinesische Kohorte zunächst prinzipiell geeignet ist die Fragestellung der Nutzenbewertung mit der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zu beantworten. Weiterhin zeigt sich, wie zuvor beschrieben, keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vorliegenden Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit sowie in keiner der vom IQWiG durchgeführten Metanalysen statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen. Zudem trägt die chinesische Kohorte mit 20 % der gesamten Studienpopulation in relevantem Ausmaß zu der zur Verfügung stehenden Evidenz bei.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird daher, sofern vorhanden, die metaanalytische Zusammenfassung der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnisse der beiden Kohorten der Studie IMpower133 herangezogen.
IQWiG Dossier- bewertung S. 21–40	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den durch das IQWiG eingeschlossenen Endpunkten zu. Es wird auf die ausführliche Darstellung der Ergebnisse in der IQWiG Dossierbewertung verwiesen.</p> <p>Bezüglich des Endpunktes Sicherheit kann die AkdÄ der Operationalisierung „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“ nicht zustimmen.</p> <p>Für die adäquate Bewertung von Nebenwirkungen ist aus klinischer Sicht eine Analyse kumulativer Inzidenzen der Nebenwirkungen erforderlich. Eine Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ist aus mehreren Gründen nicht zielführend. Es ist bekannt, dass die meisten Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren immunvermittelt sind und verzögert klinisch apparent werden (3). Demgegenüber haben klassische Zytostatika wie Etoposid und Carboplatin vor allem eine akute Toxizität. Bei dieser Operationalisierung wird also ein Checkpoint-Inhibitor a priori bevorzugt.</p> <p>Weiterhin wurde diese Operationalisierung nicht präspezifiziert. Im Studienprotokoll sind alleinig folgende Parameter präspezifiziert (Studienprotokoll S. 56 (4)):</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 1023 264 1129">IQWiG Dossier- bewertung S. 34</p> <p data-bbox="147 1369 226 1391">IQWiG</p>	<p data-bbox="315 411 752 437">„3.4.2 Safety Outcome Measures:</p> <p data-bbox="315 464 943 489">The safety outcome measures for this study are:</p> <ul data-bbox="315 517 1178 852" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="315 517 1178 612">• Incidence, nature, and severity of adverse events graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.0 <li data-bbox="315 635 1178 730">• Changes in vital signs, physical findings, and clinical laboratory results during and following study treatment administration <li data-bbox="315 753 1178 852">• Incidence of ATA [Anti-Therapeutic Antibodies] response to atezolizumab and potential correlation with PK, pharmacodynamic, safety, and efficacy parameters”. (4) <p data-bbox="315 874 1178 970">Somit kann obengenannte Operationalisierung allenfalls als post-hoc explorativ angesehen werden, was die Aussagekraft stark mindert.</p> <p data-bbox="315 992 1178 1120">Die AkdÄ begrüßt deshalb die dichotomen Analysen des IQWiG zur kumulativen Inzidenz von Nebenwirkungen (IQWiG Dossierbewertung, S. 34), auch wenn diese nicht für alle Endpunkte vorliegen.</p> <p data-bbox="315 1142 450 1168"><u>Mortalität</u></p> <p data-bbox="315 1190 1178 1254">Bei Betrachtung der globalen Kohorte besteht ein Überlebensvorteil für ACE mit Effektmodifikation durch das Alter.</p> <p data-bbox="315 1276 1133 1302">Gesamtüberleben (Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</p> <ul data-bbox="315 1324 1178 1388" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="315 1324 1178 1388">• Global ACE 12,3 vs. PCE 10,3; Hazard Ratio (HR) 0,76; p = 0,015 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier- bewertung Tab. 14, S. 25	<p>Dieser Überlebensvorteil ist laut IQWiG nur für Patienten ab 65 Jahren vorhanden.</p> <p>Für die „China-/Taiwan-Kohorte“ liegen die entsprechenden Subgruppenanalysen nicht vor, sodass es nicht möglich ist zu bewerten, wie sich dies auf die Gesamtpopulation auswirken würde. In der Gesamtanalyse beider Kohorten fand sich jedenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>In den Auswertungen der Ergebnisse der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</u></p> <p>In den Auswertungen des Instruments EORTC QLQ-C30 fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>In der globalen Kohorte zeigte sich für den Endpunkt „kognitive Funktion“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus. Da die entsprechende Subgruppenanalyse für die „China-/Taiwan-Kohorte“ fehlte, ist es nicht möglich zu bewerten, wie sich dies auf die Gesamtpopulation auswirken würde.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE), immunvermittelte UE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4) und immunvermittelte schwerwiegende UE</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(SUE) besteht laut IQWiG ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zu Ungunsten von ACE.</p> <p>Abbruch wegen UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Global ACE 22/198 (11,1 %) vs. PCE 6/196 (3,1 %); HR 3,42; p = 0,005 • China/Taiwan ACE 7/57 (12,3 %) vs. PCE 0/52; HR nicht berechenbar; p = 0,01 <p>Immunvermittelte UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Global ACE 79/198 (39,9 %) vs. PCE 48/196 (24,5 %) • China/Taiwan ACE 31/57 (54,4 %) vs. PCE 20/52 (38,5 %) • HR gesamt 1,57; p < 0,001 <p>Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Global ACE 16/198 (8,1 %) vs. PCE 5/196 (2,6 %) • China/Taiwan ACE 4/57 (7,0 %) vs. PCE 4/52 (7,7 %) • HR gesamt 2,16; p = 0,043 <p>Immunvermittelte SUE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Global ACE 13/198 (6,6 %) vs. PCE 7/196 (3,6 %) • China/Taiwan ACE 4/57 (7,0 %) vs. PCE 0/52 (0 %) • HR gesamt 2,36; p = 0,044 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der pU hat die vorhandenen Daten in ungenügender Form eingereicht, was die Bewertung eines Zusatznutzens erheblich und unnötig erschwert.</p> <p>Die durch das IQWiG durchgeführten Analysen der verfügbaren Daten der Gesamtpopulation (bestehend aus der „globalen Kohorte“ und der „China-/Taiwan-Kohorte“) haben keinen Zusatznutzen für ACE gegenüber PCE gezeigt. Aufgrund der Nebenwirkungen könnte sich sogar ein geringerer Nutzen für ACE abzeichnen.</p> <p>Die AkdÄ nimmt durchaus zur Kenntnis, dass die Daten der globalen Kohorte einen Überlebensvorteil von ACE gegenüber PCE um median ca. 2 Monate zeigen. Dieser beruht allerdings vorwiegend auf Daten der Subgruppe der Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren. Es scheint, dass bestimmte Patienten von der Erweiterung der Therapie um Atezolizumab profitieren. Der pU hat aber die Daten nur selektiv ausgewertet, sodass dies nicht abschließend beurteilt werden kann. Die positiven Effekte müssen dazu in Relation zu den Nachteilen von ACE bez. der Nebenwirkungen betrachtet werden.</p> <p>Aus diesem Grund kann mittels der vorliegenden Daten ein eventuell vorliegender Zusatznutzen nicht quantifiziert werden.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt eine erneute Einreichung aller vorhandenen Daten in geeigneter Form und mit adäquater Operationalisierung und statistischer Analyse der Inzidenzen der Nebenwirkungen.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied. Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid führt zu Verlängerung des Gesamtüberlebens, die als geringer Zusatznutzen einzustufen ist.</p> <p>Für die patientenberichteten Morbiditätsendpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Insbesondere zeigen sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Ebenso zeigen sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität weder vor- noch nachteilige Effekte.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei Therapieabbrüchen wegen UE. Zudem zeigen sich im Detail Nachteile im Bereich der spezifischen UE durch eine Zunahme immunvermittelter UE.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird, jedoch gegenüber den Nachteilen überwiegt, sodass ein geringer Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Etoposid festgestellt wird.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten durch die Unterrepräsentation von Patienten mit Hirnmetastasen, insgesamt komplett fehlenden Daten zu Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen in der Studie sowie durch fehlende Subgruppenanalysen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Daher sind die Daten insgesamt limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die AkdÄ rät zu einer Befristung des Beschlusses von längstens 2 Jahren.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG: Fachinformation "Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2019.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al.: First-Line Atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220-2229.
3. Hall KH, Liu Y, Jiang C, Harvey RD: New and worsening long-term immune-related adverse events with PD-1/PD-L1 pathway agents in patients with cancer. Pharmacotherapy 2019: Epub ahead of print.
4. https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT02763579/Prot_SAP_000.pdf. Letzter Zugriff: 22. Januar 2020.

5.9 Stellungnahme DGHO, AIO

Datum	5. Februar 2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab
Stellungnahme von	<i>DGHO, AIO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab ist das erste Verfahren beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC). Atezolizumab ist zugelassen zur Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem SCLC in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</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>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Cisplatin / Etoposid oder Carboplatin / Etoposid</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Festlegung der ZVT entspricht dem aktuellen Stand des Wissens und der Empfehlung in den aktuellen, deutschen Leitlinien. Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie IMpower 133 zum Vergleich von Carboplatin/Etoposid + Atezolizumab 						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Cisplatin / Etoposid oder Carboplatin / Etoposid	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
-	Cisplatin / Etoposid oder Carboplatin / Etoposid	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																			

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>versus Carboplatin/Etoposid (CE) + Placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab/CE führt gegenüber CE zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, nicht zur Steigerung der Remissionsrate. Die Lebensqualität war in beiden Studienarmen vergleichbar. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind gut beherrschbar. • Eine kleinere Erweiterungsstudie aus China mit demselben Studiendesign bestätigt diese Ergebnisse nicht, unterscheidet sich aber in relevanten Patientenparametern. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin/Etoposid den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin/Etoposid ist eine neue Option in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen SCLC. Der Einfluss auf progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit ist moderat. Etwa 10% der SCLC-Patienten profitieren längerfristig, für diese Gruppe ist die Kombination mit Atezolizumab eine wertvolle Therapie mit einem zusätzlichen Nutzen. Bei Patienten mit unkontrollierter ZNS-Metastasierung sollte Atezolizumab nicht eingesetzt werden.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 57.400 geschätzt [1]. Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC – Small Cell Lung Cancer) machen etwa 12-15% der Lungenkarzinome aus. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.000 – 8.000 Personen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Die Inzidenz ist in den letzten 20 Jahren langsam zurückgegangen.</p> <p>Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz. Diese biologischen Attribute begründen die hohe Sensibilität des Tumors gegenüber Chemo- und Strahlentherapie. Andererseits führen sie auch zu einer frühzeitigen Disseminierung und hohen Rezidivraten. In den Stadien I – III (Very Limited Disease, Limited Disease) besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die Therapie ist multimodal mit Einbeziehung von Operation, medikamentöser Tumorthherapie und Bestrahlung.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>60 – 70% der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium Extensive Disease. Standard ist die medikamentöse Tumorthherapie. Sie wird in palliativer Intention durchgeführt und vermag neben einer Symptomkontrolle und damit einer Lebensqualitätsverbesserung eine deutliche Verlängerung des Überlebens zu erreichen [2, 3]. Die mediane Überlebenszeit der ED Patienten beträgt ca. 9-12 Monate, die 2-Jahresüberlebensrate 5-10%, ein 5-Jahresüberleben wird nur in Ausnahmefällen erreicht. Ein Algorithmus für die medikamentöse Tumorthherapie ist in Abbildung 1 dargestellt [2].</p> <p>Abbildung 1: Algorithmus für die palliative, medikamentöse Erstlinientherapie beim SCLC [2]</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;">Stadium IV (Extensive Disease)</p> <pre> graph TD A[Stadium IV (Extensive Disease)] --> B[ECOG 0-1¹] A --> C[ECOG 2] A --> D[ECOG 3] B --> E[keine Hirnmetastasen] B --> F[Hirnmetastasen] E --> G[Cis- oder Carboplatin / Etoposid² + Atezolizumab gefolgt von Atezolizumab Erhaltungstherapie] G -- oder --> H[Cis- oder Carboplatin / Etoposid²] F --> I[symptomatisch] F --> J[asymptomatisch] I --> K[Schädel- bestrahlung] K -- parallel oder gefolgt von --> L[Cis- oder Carboplatin / Etoposid²] L -- oder bei Kontraindikationen gegen Etoposid --> M[Cis- oder Carboplatin / Irinotecan] J --> N[Cis- oder Carboplatin / Etoposid x2q3w³] N --> O[Ansprechen der Hirnmetastasen] O -- gut --> P[Cis- oder Carboplatin / Etoposid x4q3w³] P -- gefolgt von --> Q[Schädel- bestrahlung] O -- nicht ausreichend --> R[Cis- oder Carboplatin / Etoposid x4q3w³] R -- parallel --> S[Schädel- bestrahlung⁴] C --> T[Carboplatin / Etoposid, ggf. dosisadaptiert] T -- oder --> U[Carboplatin / Paclitaxel, wöchentlich²] U -- oder --> V[Monotherapie, z. B. Paclitaxel oder Carboplatin oder Etoposid] D --> W[Best Supportive Care oder Monotherapie, z. B. Paclitaxel oder Carboplatin oder Etoposid] </pre> <p>Legende: — kurative Intention; — palliative Intention;</p> <p>¹ ECOG – Klassifikation des Allgemeinzustandes</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>² siehe SCLC - Chemotherapie-Protokolle</p> <p>³ 2 Kurse im Abstand von 3 Wochen, siehe SCLC - Chemotherapie-Protokolle</p> <p>⁴ Die Hirnschädelbestrahlung sollte möglichst im Chemotherapie-freien Intervall erfolgen, um die Toxizität zu begrenzen.</p> <p>Bei der Auswahl der Platin-Substanz zeigt die Mehrzahl der Studien eine etwas höhere Wirksamkeit von Cisplatin verglichen mit Carboplatin in Bezug auf die Ansprechrate. Die Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben sind nicht einheitlich [4]. In einer aktuellen Metaanalyse auf der Basis individueller Daten waren Cisplatin und Carboplatin äquieffektiv und die Remissionsraten gleich [5]. Das Nebenwirkungsprofil von Carboplatin ist günstiger. Die beiden Platinderivate stehen in der Therapie des Stadiums ED gleichberechtigt nebeneinander. Die Kombination von Cisplatin / Etoposid erreicht Remissionsraten von 60-70% bei Patienten mit Extensive Disease.</p> <p>In einer platinhaltigen Kombinationstherapie sind sowohl Irinotecan und Etoposid als auch Topotecan und Etoposid bei Patienten in Mitteleuropa und Nordamerika äquieffektiv. Topotecan kann dabei sowohl intravenös als auch oral eingesetzt werden. Eine Alternative zur platinhaltigen Kombination ist eine anthrazyklinhaltige Therapie, z. B. mit Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid / Vincristin oder Etoposid. Aufgrund der Anthrazyklin-assoziierten Kardiotoxizität, evtl. verstärkt durch eine zusätzliche Strahlentherapie, werden diese Protokolle heute jedoch deutlich seltener in der Primärtherapie eingesetzt. Dosisintensivierung steigert die Remissionsraten, verlängert aber nicht die Gesamtüberlebenszeit. Polychemotherapie mit Addition von Ifosfamid und Antrazyklinen zu Platin/Etoposid erhöht die Remissionsrate und verlängert gering die Überlebenszeit, ist aber mit deutlich höherer Toxizität verbunden. Diese Kombinationstherapien haben sich in Deutschland nicht durchgesetzt. Auch die alternierende Gabe unterschiedlicher Kombinationstherapien verbessert die Überlebenszeit nicht, verglichen mit einer sequenziellen Therapie. Erhaltungstherapie mit Zytostatika oder anderen Substanzen verlängert die Überlebenszeit nicht [2].</p> <p>Trotz hoher Ansprechraten ist die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem SCLC schlecht. In den letzten Jahren waren keine neuen Arzneimittel für diese Entität zugelassen worden. Diese Situation ändert sich aktuell durch Ergebnisse von Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
SCLC, siehe Tabelle 2 .							
Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC							
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Reck, 2016 [6]	SCLC Induktion + Erhaltung	Carboplatin / Etoposid + Placebo	Carboplatin / Etoposid + Ipilimumab	954	62 vs 62 ⁶	4,4 vs 4,6 n. s. ⁸	10,9 vs 11,0 n. s.
Horn, 2018 [7], Dossier	SCLC Induktion + Erhaltung	Carboplatin / Etoposid + Placebo	Carboplatin / Etoposid + Atezolizumab	403	64,4 vs 60,2	4,3 vs 5,2 0,77 ⁷ p = 0,02	10,3 vs 12,3 0,70 p = 0,007
Erweiterungsstudie (China), Dossier	SCLC Induktion + Erhaltung	Carboplatin / Etoposid + Placebo	Carboplatin / Etoposid + Atezolizumab	110	43 vs 48	4,4 vs 5,3 0,79 n. s.	11,9 vs 11,4 n. s.
Paz-Ares, 2019 [8]	SCLC Induktion + Erhaltung	Platin / Etoposid	Platin / Etoposid + Durvalumab	537	57,6 vs 67,9	5,4 vs 5,1 n. s.	10,3 vs 13,0 0,73 p = 0,0047
Owonikoko,	SCLC	Placebo	Nivolumab +	554		1,5 vs 1,7	9,6 vs 9,2

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
2019 [9]	Erstlinie		Ipilimumab			0,72	0,92	
	Erhaltung					(0,60 – 0,87)	n. s.	
	SCLC	Placebo	Nivolumab	555		1,5 vs 1,9		
	Erstlinie					0,67	0,84	
	Erhaltung					(0,56 – 0,81)	n. s.	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper. Atezolizumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann auch für die Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (Zweitlinientherapie), Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sowie von Patienten mit Mammakarzinom zugelassen. Atezolizumab wurde im März 2019 von der FDA und im September 2019 von der EU für das SCLC in der Erstlinientherapie zugelassen.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Therapiestandard.</p>	<p>In den vorliegenden Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im extensiven Stadium durchweg der Einsatz von Etoposid in Kombination mit entweder Cisplatin oder Carboplatin empfohlen. Gemäß der S3-Leitlinie können Cisplatin und Carboplatin als gleich wirksam angesehen werden, allerdings wird aufgrund der niedrigeren Nebenwirkungsrate die Anwendung von Carboplatin präferiert. Andere Leitlinien differenzieren in ihren</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapieempfehlungen dagegen nicht zwischen Carboplatin und Cisplatin.</p> <p>Darüber hinaus finden sich zum Teil schwächere Empfehlungen für Irinotecan in Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin). Irinotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, jedoch gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig. Die Verordnungsfähigkeit von Irinotecan mit einem Platinpräparat ist allerdings nur für Patienten gegeben, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre. Daher kommt eine Kombinationstherapie aus Irinotecan und einem Platinpräparat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung werden daher die Kombinationstherapien Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid als gleichermaßen zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vergleichstherapien bestimmt.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IMpower 133. IMpower 133 ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. In die Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG \leq1 eingeschlossen. 35 der 403 Patienten (8,7%) hatten asymptomatischen, behandelte ZNS-Metastasen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für IMpower 133 war der 24. April 2018. Für die Gesamtüberlebenszeit liegt ein zusätzlicher explorativer Datenschnitt vom 24. Januar 2019 vor. Die Daten von IMpower 133 wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p> <p>Zusätzlich liegen Daten einer Erweiterungskohorte aus China vor. Datenschnitt war der 31. Juli 2019. Die Daten wurden bisher nicht in einem Peer-Review-Journal publiziert.</p>	Zusätzlich zur globalen Kohorte wird eine weitere Kohorte in China (chinesische Kohorte) mit gleichem Studienprotokoll untersucht. Die Kohorte in China umfasst insgesamt 110 Patienten, von denen 57 dem Interventionsarm und 53 dem Kontrollarm zugeteilt sind. Die Rekrutierung dieser Kohorte erfolgte nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte, nach Angabe des pharmazeutischen

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unternehmens zum Zwecke der Zulassung in China.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden die Ergebnisse zur chinesischen Kohorte unter Angabe von regulatorischen Gründen, von unterschiedlichen Baselinecharakteristika im Vergleich zur globalen Kohorte und einer mangelnden Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, jedoch ergänzend in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse zur globalen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kohorte und zur chinesischen Kohorte wurden indes vom IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Zum einen da sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit zeigte, zum anderen da im Rahmen der Metaanalysen keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen zu beobachten war.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde die Relevanz der chinesischen Kohorte für die</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegende Nutzenbewertung seitens der medizinischen Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt. Einerseits wurde, angesichts von unterschiedlichen Baselinecharakteristika zwischen den beiden Kohorten beispielsweise in Bezug auf Alter, Geschlecht, Anteilswerten von Nie-Rauchern und Patienten mit Hirnmetastasen und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der medizinischen Versorgungsstandards, eine metaanalytische Einbeziehung der chinesischen Kohorte in die Nutzenbewertung als schwer nachvollziehbar</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>beschrieben. Andererseits wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen möglichst die gesamte verfügbare Evidenz zu betrachten, um insbesondere aufgrund des vergleichsweise hohen Anteilswertes der chinesischen Kohorte an der Gesamtpopulation in Höhe von 20 % Verzerrungen durch Datenselektion zu vermeiden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zur Fragestellung der Relevanz der chinesischen Kohorte hält es der G-BA im vorliegenden Fall für sachgerecht diese in die Bewertung einzubeziehen. Dem liegt zugrunde, dass die chinesische Kohorte zunächst prinzipiell geeignet</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ist die Fragestellung der Nutzenbewertung mit der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zu beantworten. Weiterhin zeigt sich, wie zuvor beschrieben, keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vorliegenden Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit sowie in keiner der vom IQWiG durchgeführten Metanalysen statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen. Zudem trägt die chinesische Kohorte mit 20 % der gesamten Studienpopulation in relevantem Ausmaß zu</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der zur Verfügung stehenden Evidenz bei.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird daher, sofern vorhanden, die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Kohorten der Studie IMpower133 herangezogen. Dabei liegen für beide Kohorten jeweils mehrere Datenschnitte vor. Für die globale Kohorte liegt ein erster Datenschnitt vom 24.04.2018 zur primären Analyse des PFS sowie zur Interimsanalyse des Gesamtüberlebens vor. Daneben Ergebnisse zu einem zweiten Datenschnitt vom 24.01.2019, der ursprünglich als finale</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Analyse des Gesamtüberlebens geplant war, jedoch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA angefordert wurde. Für die chinesische Kohorte entspricht der erste Datenschnitt vom 29.10.2018 der geplanten primären Analyse des PFS. Der zweite Datenschnitt vom 24.01.2019 entspricht der ersten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zur chinesischen Kohorte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ein dritter Datenschnitt vom 31.07.2019 eingereicht. Dieser stellt laut Aussage</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>des pharmazeutischen Unternehmers die Grundlage für die Zulassung in China dar.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert, für das Gesamtüberleben auf Basis der Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.01.2019 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 31.07.2019 für die chinesische Kohorte; für die Endpunkte zu Nebenwirkungen, mit Ausnahme der spezifischen UE, auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 31.07.2019 für die</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		chinesische Kohorte; für spezifische UE auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 24.01.2019 für die chinesische Kohorte; für die übrigen Endpunkte auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.04.2018 für die globale Kohorte und des Datenschnitts vom 29.10.2018 für die chinesische Kohorte.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der koprimären Studienendpunkte. Sie wurde im Atezolizumab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant mit einer HR von 0,77 und einem Median von 0,9 Monaten verlängert. Die Remissionsrate wurde durch Atezolizumab nicht gesteigert.</p>	Das PFS stellt einen co-primären Endpunkt der Studie IMpower133 dar und ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Erweiterungskohorte fand sich eine identische Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,79; Median 0,9 Monate), der Effekt war in dieser Analyse nicht statistisch signifikant.</p>	<p>ersten Krankheitsprogression nach RECIST oder des Todes durch jegliche Ursache. Das PFS war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Interventionsarm der globalen Kohorte gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 0,9 Monate im Median verlängert (5,2 vs. 4,3 Monate im Median; (HR: 0,77 [0,62; 0,96]; $p < 0,017$). In der chinesischen Kohorte zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Kohorten liegt nicht vor.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS Skala erfasst. Hier zeigte sich keiner der drei Analysen ein Unterschied zwischen den Studienarmen.</p>	<p>Bezüglich der Morbidität, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 bzw. der visuellen Analogskala des EQ-5D, liegen keinerlei Unterschiede vor. Insbesondere zeigten sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen SCLC ist in der Regel ausgeprägt und für den Patienten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>belastend. Effekte auf die Symptomatik sind somit für die Patienten bedeutsam.</p> <p>Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich in den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 keinerlei Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten gleich häufig im Atezolizumab-Arm und im Kontrollarm (56,6 vs. 56,1%) auf. Die Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle war mit 1,5% im Atezolizumab-Arm vs 1,5% ebenfalls gleich. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen in beiden Armen waren Neutropenie und Thrombozytopenie.</p> <p>Immunologische Nebenwirkungen traten bei 39,9% der Patienten im Atezolizumab-Arm vs 24,5% im Kontrollarm auf. Häufigste Nebenwirkungen waren Exanthem und Hypothyreose.</p> <p>Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 11,1% im Atezolizumab-Arm höher als im Kontrollarm mit 3,1%.</p>	<p>Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen negative Effekte für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid durch eine Zunahme von Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich negative Effekte auch im</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bereich der spezifischen UE durch eine Zunahme immunvermittelter UEs, immunvermittelter schwerwiegender UEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad 3 und 4).
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Im Bericht des IQWiG werden die Daten der IMpower 133- und der Erweiterungsstudie im Sinne einer Metaanalyse zusammen ausgewertet. Das ist aufgrund der Unterschiede in den beiden Studien schwer nachvollziehbar.</p>	
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9, 10].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab SCLC 3</p>	In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied. Atezolizumab

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>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren sind wirksam beim Lungenkarzinom. Bisher waren vier verschiedene Arzneimittel beim nichtkleinzelligen Karzinom zugelassen (in alphabetischer Reihenfolge): Atezolizumab, Durvalumab, Nivolumab und Pembrolizumab.</p> <p>Atezolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor. Auf der Basis der Studie IMpower 133 zum Vergleich von Carboplatin/Etoposid + Atezolizumab gegenüber Carboplatin/Etoposid (CE) wurde es jetzt auch beim fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinom zugelassen. Grund war vor allem die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant, dennoch bleiben einige Fragen offen:</p> <p><u>Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim SCLC</u></p> <p>Die erste, große, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim SCLC wurde mit Ipilimumab durchgeführt. In dieser Studie mit 954 Patienten zeigte sich keine signifikante Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben beim Einsatz dieses Immuncheckpoint-Inhibitors ab der Induktionstherapie [6]. Das Fehlen positiver Effekte wurden auch in der Erhaltungstherapie von SCLC-Patienten mit Nivolumab bzw. Nivolumab/Ipilimumab im Rahmen der Studie CheckMate 451 beobachtet [9]. Auch die die bisher nur als Pressemitteilung publizierte Analyse der Studie KEYNOTE-604 zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Induktionstherapie führte nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [12].</p> <p>Demgegenüber stehen die Daten von IMpower 133 zu Atezolizumab [7] und die kürzlichen publizierten Daten zu Durvalumab [8]. Auch in der CASPIAN-Studie zum Vergleich des Anti-PD-L1-Antikörpers Durvalumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Chemotherapie war die Gesamtüberlebenszeit</p>	<p>in Kombination mit Carboplatin und Etoposid führt zu Verlängerung des Gesamtüberlebens, die als geringer Zusatznutzen einzustufen ist.</p> <p>Für die patientenberichteten Morbiditätsendpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Insbesondere zeigen sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Ebenso zeigen sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität weder vor- noch nachteilige Effekte.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikant verlängert (HR 0,73; Median 2,7 Monate), nach 18 Monaten lag die Überlebensrate im Durvalumab-Arm bei 34% im Vergleich zu 24% im Kontrollarm. An CASPIAN waren auch deutsche Zentren beteiligt.</p> <p><u>Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit</u></p> <p>Sowohl beim ersten Datenschnitt als auch bei einer explorativen, späteren Analyse auf Anfrage der EMA zeigt sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in IMpower 133 zugunsten des Atezolizumab-Arms. Die Hazard Ratio liegt bei 0,77 bzw. 0,79, die Verlängerung des medianen Überlebens bei 2 Monaten. Nach 12 Monaten ist die Überlebensrate deutlich höher als im Kontrollarm, nach 2 Jahren konvergieren die Überlebenskurven im Kaplan-Meier-Plot.</p> <p>Die Ergebnisse werden auch nicht in der Erweiterungskohorte aus China (Volksrepublik China und Taiwan). In dieser kleineren Studie zeigt sich keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Bei detaillierter Betrachtung hat die Überlebenskurve unter Atezolizumab in den ersten 12 Monaten einen ungünstigeren, in den darauffolgenden Monaten einen günstigeren Verlauf als die Kontrolle. Die sog. China-Kohorte unterscheidet sich in den Patientenparametern deutlich von IMpower 133, vor allem bei Alter (60,2 vs 63,7 Jahre), Geschlecht (weiblich 20,9% vs 35,2%), dem Anteil der Nieraucher (23,6 vs 3,0), Anteil von Patienten mit Hirnmetastasen (3 vs 8,7) und beim Anteil von Patienten mit hohem Tumor Mutational Burden (TMB) in der Liquid Biopsy (TMB \geq16: 14,3 vs 22,8). Letztgenannter Parameter korreliert in anderen Studien mit dem Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren. Darüber hinaus sind relevante Krankheitsparameter innerhalb der sog. China-Kohorte ungleich verteilt, am ehesten aufgrund zufälliger Effekte der Randomisierung bei der kleinen Patientenzahlen.</p> <p><u>Subgruppen</u></p>	<p>Unterschiede zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei Therapieabbrüchen wegen UE. Zudem zeigen sich im Detail Nachteile im Bereich der spezifischen UE durch eine Zunahme immunvermittelter UE.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird, jedoch gegenüber den Nachteilen überwiegt, sodass ein geringer</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zulassung umfasst alle Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom. Ein kritisches Problem bei SCLC-Patienten sind ZNS-Metastasen. Patienten mit unkontrollierter ZNS-Metastasierung waren von IMpower 133 ausgeschlossen. Aufgrund der klinischen und biologischen Sondersituation empfehlen wir Atezolizumab bei diesen Patienten nicht [2].</p> <p>Mit Atezolizumab steht jetzt der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von SCLC-Patienten zur Verfügung. Die Ergebnisse reproduzieren nicht die herausragenden Verlängerungen von medianer Überlebenszeit und Überlebensraten von Checkpoint-Inhibitoren in anderen Indikationen wie Melanom, Hodgkin Lymphom, NSCLC oder Nierenzellkarzinom, führen aber zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei diesen Patienten mit sehr ungünstiger Prognose. Dies stellt für Patienten mit SCLC die erste durchgreifende Verbesserung der Therapie ohne signifikante Zunahme der Toxizität seit mehreren Jahrzehnten dar. Die Atezolizumab-assoziierten, immunologisch vermittelten Nebenwirkungen sind bei sorgfältiger Überwachung und mit einem strukturierten Nebenwirkungsmanagement gut zu kontrollieren.</p>	<p>Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid festgestellt wird.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten durch die Unterrepräsentation von Patienten mit Hirnmetastasen, insgesamt komplett fehlenden Daten zu Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen in der Studie sowie durch fehlende Subgruppenanalysen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Daher sind die Daten insgesamt limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO

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

Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Amarasena IU, Walters JAE, Wood-Baker R et al.: Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015. DOI: [10.1002/14651858.CD006849.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006849.pub3).
5. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P et al.: Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. J Clin Oncol 30:1692-1698, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.40.4905](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4905)
6. Reck M, Luft A, Szczesna A et al.: Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 34:3740-3748, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.6601](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6601)
7. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al.: First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 379:2220-2229, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1809064](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064)
8. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al.: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 394:1929-1939, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
9. Owonikoko TK, Kim HR, Govindan R et al.: Nivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer. European Lung Cancer Congress 2019, Abstract LBA-1, 2019. <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/European-Lung-Cancer-Congress-2019/Nivolumab-nivo-plus-ipilimumab-ipi-nivo-or-placebo-pbo-as-maintenance-therapy-in-patients-pts-with-extensive-disease-small-cell-lung-cancer-ED-SCLC-after-first-line-1L-platinum-based-chemotherapy-chemo-results-from-the-double-blind-rando>
10. 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)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
12. KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Combination with Chemotherapy Significantly Improved Progression-Free Survival Compared to Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [news release]. Kenilworth, New Jersey: Merck; January 6, 2020. <https://bwnews.pr/2T8ovOH>.

5.10 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Datum	<< TT.Monat.JJJJ >>
Stellungnahme zu	Atezolizumab - 2019-10-15-D-491
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.</i>

Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges, fortgeschrittenes Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b. Das SCLC ist ein hoch aggressiver, schnell wachsender Tumor, der unbehandelt in der Regel nach nur wenigen Wochen bis Monaten zum Tod führt. Nach Jahrzehnten ohne signifikante Verbesserung der systemischen Therapie zeigten nun zwei Studien mit einem ähnlichen Ansatz positive und ähnliche Ergebnisse durch die Kombination eines Checkpointinhibitors mit Platin/Etoposid. Die ImPower133 Studie wurde nun vom IQWiG beurteilt. Dabei wurde die initiale Studienpopulation durch eine chinesische Erweiterungskohorte ergänzt und eine Metaanalyse – wenn möglich – erstellt.</p> <p>c. Dieses Verfahren irritiert, denn die Populationen in China und Europa sind nicht ohne weiteres vergleichbar und unterscheiden sich unter anderem in den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten, medizinischen Versorgungsstandards und unterschiedlicher Metabolisierung. Zudem wurde – wenn Daten nicht verfügbar waren – auf eine Bewertung direkt verzichtet.</p> <p>d. In der Impower133 Studie führte unter Beteiligung deutscher Zentren Atezolizumab/CE gegenüber CE zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit bei vergleichbarer Lebensqualität. Die immunvermittelten Nebenwirkungen waren gut beherrschbar. Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter</p>	<p>Zu b. und e.: Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zu c.: Zusätzlich zur globalen Kohorte der Studie IMpower133 wird eine weitere Kohorte in China (chinesische Kohorte) mit gleichem Studienprotokoll untersucht. Die Kohorte in China umfasst insgesamt 110 Patienten, von denen 57 dem Interventionsarm und 53 dem Kontrollarm zugeteilt sind. Die Rekrutierung dieser Kohorte erfolgte nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte, nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers zum Zwecke der Zulassung in China.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden die Ergebnisse zur chinesischen Kohorte unter Angabe von regulatorischen Gründen, von unterschiedlichen Baselinecharakteristika im Vergleich zur globalen Kohorte und einer mangelnden Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, jedoch ergänzend in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse zur globalen Kohorte und zur chinesischen Kohorte wurden indes vom IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Zum einen da sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit zeigte,</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Patienten mit SCLC und war einer der ko-primären Studienendpunkte in IMpower 133 und in der Erweiterungsstudie. In der objektiven Bewertung durch die ESMO anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 wurde der klinische Nutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin/Etoposid mit dem Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) bewertet.</p> <p>e. Die Tatsache, dass eine unabhängige Studie (Caspian) mit einem sehr ähnlichen Therapieansatz vergleichbare Daten erzielt hat, unterstreicht die Glaubwürdigkeit beider Studien. Auch an der CASPIAN-Studie waren deutsche Zentren beteiligt.</p>	<p>zum anderen da im Rahmen der Metaanalysen keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen zu beobachten war.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde die Relevanz der chinesischen Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung seitens der medizinischen Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt. Einerseits wurde, angesichts von unterschiedlichen Baselinecharakteristika zwischen den beiden Kohorten beispielsweise in Bezug auf Alter, Geschlecht, Anteilswerten von Nie-Rauchern und Patienten mit Hirnmetastasen und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der medizinischen Versorgungsstandards, eine metaanalytische Einbeziehung der chinesischen Kohorte in die Nutzenbewertung als schwer nachvollziehbar beschrieben. Andererseits wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen möglichst die gesamte verfügbare Evidenz zu betrachten, um insbesondere aufgrund des vergleichsweise hohen Anteilswertes der chinesischen Kohorte an der Gesamtpopulation in Höhe von 20 % Verzerrungen durch Datenselektion zu vermeiden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zur Fragestellung der Relevanz der chinesischen Kohorte hält es der G-BA im vorliegenden Fall für sachgerecht diese in die Bewertung einzubeziehen. Dem liegt zugrunde, dass die chinesische Kohorte zunächst prinzipiell geeignet ist die Fragestellung der Nutzenbewertung mit der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zu beantworten. Weiterhin zeigt sich, wie zuvor beschrieben, keine Effektmodifikation durch das</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Merkmal Abstammung in den vorliegenden Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit sowie in keiner der vom IQWiG durchgeführten Metanalysen statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen. Zudem trägt die chinesische Kohorte mit 20 % der gesamten Studienpopulation in relevantem Ausmaß zu der zur Verfügung stehenden Evidenz bei.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird daher, sofern vorhanden, die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Kohorten der Studie IMpower133 herangezogen.</p> <p>Zu d.: In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied. Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid führt zu Verlängerung des Gesamtüberlebens, die als geringer Zusatznutzen einzustufen ist.</p> <p>Für die patientenberichteten Morbiditätsendpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Insbesondere zeigen sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Ebenso zeigen sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität weder vor- noch nachteilige Effekte.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei Therapieabbrüchen</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wegen UE. Zudem zeigen sich im Detail Nachteile im Bereich der spezifischen UE durch eine Zunahme immunvermittelter UE.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird, jedoch gegenüber den Nachteilen überwiegt, sodass ein geringer Zusatznutzen gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid festgestellt wird.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten durch die Unterrepräsentation von Patienten mit Hirnmetastasen, insgesamt komplett fehlenden Daten zu Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen in der Studie sowie durch fehlende Subgruppenanalysen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Daher sind die Daten insgesamt limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer.

Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinavar F, Lin W, Sandler A, Liu SV; IMpower133 Study Group.

N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229.

Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial.

Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, Reck M, Atagi S, Lee JS, Garassino M, Liu SV, Horn L, Wen X, Quach C, Yu W, Kabbinavar F, Lam S, Morris S, Califano R.

Ann Oncol. 2020 Feb;31(2):310-317.

Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kazarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Shire N, Jiang H, Goldman JW; CASPIAN investigators.

Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Atezolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Februar 2020
von 14.00 Uhr bis 14.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astra Zeneca GmbH:**

Herr Dr. Ebsen
Herr Dr. Schmid-Bindert

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

Herr Dr. Stock
Frau Urbisch

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

Frau Rupp
Frau Weller

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Pfau
Frau Yearley

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

Herr Dr. Buhck
Frau Dr. Hieke-Schulz
Herr Hildebrandt
Frau Schmidt

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

Frau Dr. Kiewitz
Frau Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Dalhoff
Herr Prof. Dr. Mühlbauer

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

Herr PD Dr. Eberhardt
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des gemeinsamen Bundesausschusses – Atezolizumab, neues Anwendungsgebiet, jetzt Erstlinie kleinzelliges Lungenkarzinom in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Wir haben eine Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar dieses Jahres, die Basis des Stellungsverfahren ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen zum einen als pharmazeutischer Unternehmer Roche Pharma AG, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie, MSD SHARP & DOHME, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Astra Zeneca GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Ich muss wieder die Anwesenheit kontrollieren, weil wir ein Wortprotokoll führen. Ich möchte Sie bitten, wenn Sie das Wort ergreifen, das Mikrofon zu benutzen, jeweils Namen und entsendendes Unternehmen zu nennen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Es müssten da sein für Roche Herr Dr. Buhck – den habe ich gesehen, jawohl, Frau Dr. Hieke-Schulz, Herr Hildebrandt und Frau Schmidt, ja. Für die AkdÄ müsste da sein Herr Prof. Dr. Mühlbauer – den habe ich gesehen – und Herr Prof. Dr. Dalhoff – auch da –, Herr Prof. Wörmann für die DGHO – auch immer noch da – und Herr PD Dr. Eberhardt, Uniklinikum Essen, jawohl. Dann haben wir Herrn Dr. Ebsen und Herrn Dr. Schmid-Bindert für Astra, ja, dann Herrn Dr. Stock für Boehringer, ja, Frau Rupp und Frau Weller für Bristol-Myers, Herrn Pfau und Frau Yearley für MSD, Frau Dr. Kiewitz und Frau Dr. Kurucz für Sanofi – auch immer noch da – und Herr Dr. Rasch für den vfa – jawohl. Es müssten alle aufgerufen sein. Ich sehe keinen mehr. Nein.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zunächst einmal aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte bezogen auf den Wirkstoff, bezogen vor allen Dingen auf die Dossierbewertung des IQWiG zu adressieren. Wer macht das? – Herr Hildebrandt, bitte schön.

Herr Hildebrandt (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte zu sprechen. Bevor ich zum eigentlichen Verfahren komme, möchte ich wie üblich die Gelegenheit nutzen und kurz unser Team vorstellen: Ganz zu meiner linken Frau Schmidt. Sie vertritt den Bereich Market Access, und sie war auch für die Dossiererstellung verantwortlich. Herr Dr. Buhck zu meiner Linken vertritt den Bereich Medizin, Frau Dr. Hieke-Schulz zu meiner Rechten die Bereiche Epidemiologie und Statistik. Ich selbst bin Teamleiter im Bereich Nutzenbewertung der Roche Pharma AG.

Nun zum Verfahren, das wir heute diskutieren: Hier ist zunächst anzumerken, dass es sich bei dem zugrunde liegenden Indikationsgebiet, also dem fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinom, um eine sehr aggressive Tumorerkrankung handelt. Unbehandelt führt sie in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zum Tod. Das Ansprechen auf die bisher wenigen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ist zwar mit 60 bis 70 % recht hoch, allerdings erleben die Patienten leider nach dem initialen Ansprechen im Allgemeinen ein

rasches Fortschreiten der Erkrankung. Seit Jahrzehnten hat es in diesem Indikationsgebiet keine neuen therapeutischen Innovationen mehr gegeben. So haben 60 Substanzen in über 40 klinischen Studien keine Fortschritte gegenüber der Standardtherapie zeigen können. Entsprechend hoch ist der therapeutische Bedarf.

Seit September letzten Jahres steht nun in diesem Setting der Kombination aus Atezolizumab und Carboplatin/Etoposid erstmalig eine Krebsimmuntherapie als therapeutische Option zur Verfügung. Grundlage für die Zulassung in diesem extrem schwierigen Indikationsgebiet war die doppelblinde, randomisierte Studie IMpower133. Im konfirmatorischen und damit die Studienfrage beantwortenden Datenschnitt vom 24. April 2018 zeigte die Studie eine signifikante und beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens unter der Kombination mit Atezolizumab. Der Punktschätzer lag bei 0,70 bei einem oberen Konfidenzintervall von 0,91. Dies entspricht einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von zehn auf zwölf Monate – relevant, insbesondere im Verhältnis zum medianen Überleben im Kontrollarm und insbesondere, wie auch die EMA schon festgestellt hat, unter Berücksichtigung des gravierenden therapeutischen Bedarfs in diesem Indikationsgebiet.

Das IQWiG hat diese aus unserer Sicht, also aus Sicht von Roche, äußerst relevanten Daten in seiner Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Begründet wurde dies damit, dass eine ausschließlich für das chinesische Zulassungsverfahren vorgesehene zusätzlich rekrutierte Kohorte von chinesischen Patienten für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen sei und hier wiederum bestimmte Subgruppenanalysen nicht vorlagen, die eine Bewertung des Gesamtüberlebens nicht möglich machten.

Mit der Stellungnahme haben wir die vom IQWiG beanstandeten metaanalytischen Auswertungen nachgereicht, basierend auf dem konfirmatorischen Datenschnitt der globalen Studie und dem finalen Datenschnitt der chinesischen Kohorte. Die finalen Auswertungen lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor, deshalb haben wir diese ebenfalls nachgereicht. Trotz dieser Nachreichungen halten wir als Roche die Berücksichtigung der chinesischen Kohorte aus folgenden Gründen für nicht sachgemäß: Erstens. Im Unterschied zur globalen Studie entspricht die chinesische Kohorte in wichtigen relevanten prognostischen Faktoren des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms nicht dem deutschen Versorgungskontext. Zweitens. Die Daten der chinesischen Kohorte wurden im für Deutschland relevanten Zulassungsverfahren der EMA nicht berücksichtigt und drittens: Die beiden Datensätze sind für metaanalytische Auswertungen nicht geeignet, weil die Rekrutierung der globalen Studie und der chinesischen Kohorte unterschiedliche Fragestellungen zum Ziel hatten.

Unabhängig von der Frage, welche Analysen nun die richtigen sind – die Metaanalysen oder die reine Berücksichtigung der globalen Studie –, zeigen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben einen beträchtlichen Überlebensvorteil und das, wie schon angesprochen, in einem Umfeld mit hohem therapeutischen Bedarf. Das Verträglichkeitsprofil auf der anderen Seite ist trotz des Add-on-Designs in fast allen relevanten Verträglichkeitskategorien ausgeglichen und zeigt bis auf die Kategorie zu den Therapieabbrüchen keine Nachteile. Die Betrachtung der Therapieabbrüche auf Einzelebene der unerwünschten Ereignisse zeigt, dass die Patienten die zugrunde liegende Chemotherapie, also Carboplatin und Etoposid, in den allermeisten Fällen weiter erhielten und hier lediglich die Add-on-Therapie, also Atezolizumab oder Placebo, abgebrochen wurde. Daher ergibt sich in der Gesamtschau für Roche ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination von Atezolizumab und

Carboplatin/Etoposid gegenüber der alleinigen Chemotherapie. – Wir danken Ihnen für die Aufmerksamkeit und freuen uns auf die anschließende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben gerade von Ihnen gehört, dass Sie die chinesische Kohorte insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Baseline-Charakteristika bei einer fehlenden Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext hier in der Bundesrepublik nach wie vor für nicht relevant und nicht übertragbar ansehen. Deshalb sehen Sie auch die vom IQWiG durchgeführte Zusammenführung in der globalen Studienkohorte als ungeeignet an. Vonseiten der Fachgesellschaften wurden hierzu unterschiedliche Stellungnahmen abgegeben. Einerseits wurde beispielsweise von der AkdÄ gesagt, es ist richtig, die Gesamtkohorte, die globale Kohorte zu betrachten. Von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin beispielsweise wurde gesagt, die vorgenommene Erweiterung der initialen Studienpopulation durch eine chinesische Erweiterungskohorte in Form einer Metaanalyse irritiere – was immer das bedeutet. Vielleicht können wir das als erstes vor die Klammer ziehen. Herr Eberhardt, fangen wir mit Ihnen an, dann nehmen wir die AkdÄ und dann Herrn Wörmann.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Grundsätzlich habe ich immer Schwierigkeiten, wenn es eine klare, vorgeplante klinische Studie gibt, in der Sachen dazu addiert werden, die nie präspezifiziert geplant gewesen sind, wobei meiner Ansicht nach dadurch ein hohes Risiko in das Verzerrungspotenzial induziert wird, dass hier Dinge zusammengemischt werden, die nie vorher so geplant worden sind. Ich bin ein wenig persönlich gebiased. Ich muss auch sagen, ich war mehrmals im letzten Jahr in China und habe das chinesische Gesundheitswesen persönlich in einem großen Krankenhaus gesehen. Die Situation ist dort doch noch eine ganz andere als in unserem Versorgungskontext. Ich habe ein onkologisches Zentrum mit beraten und muss tatsächlich feststellen, ich wäre noch sehr zurückhaltend, solche Datensätze zu mergen. Aber das ist mein persönlicher Bias.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Wörmann, dann AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich sind wir davon überzeugt, dass man sich alle Daten anschauen muss. Ich glaube, wir haben das in unserer Stellungnahme deutlich gemacht. Wir haben in der Stellungnahme die vier anderen Studien aufgeführt, die auch mit Immuncheckpoint-Inhibitoren durchgeführt wurden. Die haben gezeigt, dass Ipilimumab keinen Unterschied machte. Das war schon gezeigt worden. Wir haben die Nivolumab-Daten, die Ipilimumab-Daten gezeigt. Die Erhaltungstherapiedaten zeigten auch keinen Unterschied. Wir haben darauf hingewiesen, glaube ich, dass die Pembrolizumab-Daten zumindest in der jetzigen Pressemitteilung auch keinen Unterschied zeigten. Mit *Onkopedia* haben wir uns schwergetan, uns für einen Immuncheckpoint-Inhibitor auszusprechen. Der Grund war, dass wir natürlich einen hohen Druck haben. Das ist eine der schwierigsten Krankheiten. Die Patienten haben eine sehr kurze Überlebenszeit. Insofern gibt es einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. Eigentlich waren wir erst überzeugt, als die Durvalumab-Daten publiziert wurden, die ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil zeigten. Da haben wir angefangen, zu akzeptieren, dass es einen Unterschied macht.

Das Problem mit der Chinakohorte war – wir haben das ziemlich deutlich aufgeführt: Es gibt sicher aufgrund der kleinen Gruppe große Ungleichgewichtigkeiten. Das Geschlechtsverhältnis ist nicht ausgeglichen. Das Alter ist nicht komplett ausgeglichen. Der

Anteil von Nie-Rauchern ist nicht ausgeglichen. Was für uns möglicherweise relativ wichtig ist: Der Tumor Mutational Burden als indirekter Parameter für das Ansprechen auf eine Immun-Antwort ist ebenfalls ungleichgewichtig. Das sind alles keine hochwissenschaftlichen Faktoren, aber es zeigt, dass die kleine Gruppe einfach obendrauf gepackt wurde und möglicherweise eine Verzerrung hat, die uns Schwierigkeiten macht und nicht völlig mit unserem Kontext übereinstimmt. Das war die Zurückhaltung, die wir geäußert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für die AkdÄ? – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich beginne einmal. Wir haben die Argumente sehr wohl zur Kenntnis genommen. Wir haben das auch intensiv diskutiert, aber wir haben gesagt, bei einer Verteilung von 100 zu 400 muss man selbstverständlich zunächst einmal einen gesamten Datensatz betrachten. Dass man dann Verzerrungspotenzial diskutiert, dass man Unterschiede diskutiert, ist in Ordnung. Aber dass man ihn von vornherein aus der Bewertung herausnimmt, das kann die AkdÄ so nicht akzeptieren, insbesondere wenn man dann die zusätzliche Auswertung bei allem möglichen Verzerrungspotenzial berücksichtigt, in der Gesamtauswertung dann tatsächlich keinen Mortalitätsvorteil sieht. Dementsprechend muss man das tatsächlich ernst nehmen.

Wir haben auch moniert – da haben wir uns der Kritik des IQWiG angeschlossen –, dass die Beobachtungszeit, die Nachbeobachtungszeit aus unserer Sicht zu kurz ist, insbesondere wenn man sich die unerwünschten Ereignisse ansieht. Da sieht man durchaus Unterschiede. Wir halten das tatsächlich für eine unvollständige Beobachtung, die eigentlich nach Natur der Sache, sprich: zeitlich verzögerte immunologische unerwünschte Ereignisse, dann durch das Design den einen Behandlungsarm, nämlich mit Atezolizumab, bevorzugt. Dementsprechend würde ich an dieser Stelle Herrn Dalhoff ansprechen, der uns als Kliniker vielleicht etwas über diese Nebenwirkungen sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Danke schön, Herr Prof. Mühlbauer. – Bitte schön, Herr Prof. Dalhoff.

Herr Prof. Dr. Dalhoff (AkdÄ): Ich denke, der Punkt mit dem Therapieabbruch ist ein kritischer. Gerade in der Situation eine Therapie abubrechen, ist eine sehr schwere Entscheidung. Wenn das im Rahmen der Studie bei über 10 % der Patienten nötig ist, und zwar nicht aufgrund der Chemotherapie – das ist schon gesagt worden –, sondern aufgrund der Immuntherapie, dann ist das ein Signal, das man ernst nehmen sollte, was die Gesamtbilanz betrifft. Wenn man in die einzelnen Tabellen geht – schon im Supplement der Studie von Horn –, dann sind das zum Teil Hautnebenwirkungen, zum Teil Schilddrüsennebenwirkungen, eine Hypothyreose, die man sicherlich gut behandeln kann. Da ist inzwischen auch mehr an Erfahrung da. Aber es gibt auch schwere Nebenwirkungen, wie Nephritiden, wie Pneumonitis, wie ein Guillain-Barré-Syndrom, also Dinge, die den weiteren Verlauf bei den Patienten massiv gefährden.

Wenn man dagegen diesen im Schnitt zwei Monate Überlebensunterschied aufwiegt, ist man zumindest in einer nicht ganz eindeutigen Situation zwischen Nutzen und Schaden, den die Therapie anrichtet. Man muss auch sehen, dass die Unklarheiten methodischer Art, die gerade geschildert worden sind, vorliegen, wie weit die in den Daten wirklich repräsentativ sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Dalhoff. – Herr Eberhardt, Sie hatten sich eben gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich bin ein wenig zusammengezuckt, muss ich sagen. Wir haben hier im Gemeinsamen Bundesausschuss schon sehr viel über die Immuntherapie gehört. Wir haben mittlerweile eine Situation, in der wir bei vielen soliden Tumoren die Immuntherapie gar nicht mehr aus dem täglichen Vorgehen in Erst-, Zweit- oder Drittliniensituationen wegdenken können. Wir haben gelernt, mit solchen Nebenwirkungen klarzukommen. Insofern würde ich sagen, dass wir jetzt einen neuen Tumor anschauen. Wir sind der Meinung, dass Sie hier keine wirklich neuen Signale sehen. Diese immune-related Adverse Events sind bekannt. Man muss die Patienten sehr engmaschig sehen. Wenn man die engmaschig sieht, kann man normalerweise sofort intervenieren. Insofern bin ich ein wenig zusammengezuckt. Ich sehe das vom Klinischen her nicht anderes als beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, bei dem wir eine Chemo-Immuntherapie oder in vielen Fällen sogar eine Firstline-Immuntherapie machen. Da haben wir die gleiche Situation. Diese Benefit- und Nebenwirkungsabwägung können wir mittlerweile klinisch relativ gut auffangen. Der Benefit ist trotz dieser Nebenwirkungen in der klinischen Studie nachweisbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt würde ich gern Herrn Dalhoff noch zur Replik das Wort geben, dann Herrn Buhck. Dann machen wir in der Rednerliste weiter, das sind Herr Vervölgyi und Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Dalhoff (AkdÄ): Es kommt natürlich auch auf das jeweilige Kollektiv an. Ein kleinzelliges Bronchialkarzinom oder Lungenkarzinom in diesem Stadium Extended Disease sind Patienten, die sehr empfindlich sind, was Nebenwirkungen betrifft. Das ist das, was mit diesem Signal mit dem höheren Therapieabbruch in diesem Arm zum Ausdruck gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Ich würde darum bitten, dass man an dieser Stelle zwei Dinge auseinanderhält: Das eine sind die Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, und das andere sind die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse. Das eine ist nicht nur mit dem anderen nicht gleichzusetzen, sondern die beiden Aspekte haben relativ wenig miteinander zu tun, da die Abbrüche der Therapie weit überwiegend nicht durch solche immunvermittelten Ereignisse verursacht wurden. Die immunvermittelten Ereignisse auf der einen Seite sind, wie Herr Prof. Eberhardt schon sagte, meist niedriggradig und relativ gut zu kontrollieren. Wir haben inzwischen Erfahrungen mit 60 000 Patienten mit Atezolizumab gesammelt.

Bei den Abbrüchen muss man bedenken, dass in der weit überwiegenden Zahl der Fälle nur die zusätzliche Therapie abgebrochen worden ist und keineswegs wegen der Immuntherapie. Es sind mehr Abbrüche im Kombinationsarm aufgetreten. Das ist richtig. Aber diese Abbrüche waren nur in einem einzigen Fall der Immuntherapie als related zugeordnet worden. Die anderen Abbrüche waren der Chemotherapie zugeordnet oder als nicht-related eingestuft. Es geht bei den Abbrüchen nur darum, ernst zu nehmende Nebenwirkungen, die an anderer Stelle bereits bewertet worden sind, daraufhin zu prüfen, ob der Abbruch der Therapie als solcher dem Patienten einen zusätzlichen Schaden bereitet. Nach unserer Auffassung ist das nur dann der Fall, wenn die Chemotherapie, die der Patient im Kontrollarm bekommen hat, unterbrochen oder abgebrochen worden wäre. Das war lediglich bei vier Patienten im Prüfarm der Fall und bei einem Patienten im Kontrollarm.

Deshalb sehen wir in der Tatsache der Abbrüche, wohlgermerkt nicht in den UE als solchen, sondern in der Tatsache der Abbrüche, keinen patientenrelevanten Nachteil, der den beträchtlichen Vorteil im Gesamtüberleben etwa aufwiegen oder aufheben würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buhck. – Herr Dalhoff, Sie wollten sich dazu noch positionieren?

Herr Prof. Dr. Dalhoff (AkdÄ): Wenn ich noch kurz einen Satz sagen darf: Wenn man sich die Tabellen anschaut, auch im Supplement der Zulassungsstudie, dann ist das mit der Differenzierung offensichtlich nicht so einfach gewesen. Da steht manchmal auf der Seite immun-related etwas, was auf der anderen Seite in einer anderen Spalte eingeordnet wird. Es kann klinisch schwierig sein, bei bestimmten Organen diese beiden Dinge wirklich zu unterscheiden. Am Ende ist das globale Ergebnis natürlich klinisch entscheidend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Vervölgyi, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf einige Punkte hinsichtlich der Übertragbarkeit und der chinesischen Kohorte zurückkommen, die gerade gesagt worden sind. Herr Eberhardt, Sie haben gesagt, dass, wenn man Daten zu präspezifizierten dazu mischt – so würde ich es einmal zitieren –, dann birgt das ein Verzerrungspotenzial. Ich bin mir nicht sicher, ob ich Ihnen da folgen kann; denn das würde bedeuten, dass man gar keine Metaanalysen durchführen dürfte, weil man in der Metaanalyse immer verschiedene präspezifizierte Daten zusammenmischt. Hier ist es so, dass wir eine Fragestellung haben. Das ist der Vergleich von Atezolizumab zur Chemotherapie. Es gibt eigentlich nur eine Studie, weil die beide dem gleichen Protokoll folgen, nämlich dem IMpower133. Die bilden erst einmal für sich die Fragestellung ab. Jetzt muss man sich überlegen, ob man gegebenenfalls Probleme bei der Übertragbarkeit hat. Das würde ich aber in der Metaanalyse sehen, wenn ich eine Effektmodifikation oder Heterogenität in der Metaanalyse sehen würde. Das sehe ich hier aber nicht.

Herr Wörmann, Sie haben gesagt, dass diese Ungleichgewichtigkeiten, die Sie in der Studie sehen, gegebenenfalls zu Problemen führen könnten. Man muss sagen, dass die Kohorte ein Fünftel der Gesamtstudie ausmacht. Dementsprechend breit ist das Konfidenzintervall und dementsprechend geringes Gewicht hat die in der Metaanalyse. Natürlich gehen die ganzen Ungleichgewichtigkeiten auch irgendwie in den Alpha-Fehler der Studie, sprich dieser Kohorte, ein. Von daher, denke ich, hat man erst einmal per se kein Problem, was das Verzerrungspotenzial angeht. – Das erst einmal dazu.

Zur Relevanz der Chinakohorte insgesamt: In anderen Verfahren gab es solche Kohorten auch schon. Da war es immer so, dass der Anteil sehr gering war und deshalb keinen Einfluss haben konnte. Hier sind wir allerdings schon bei 20 %, also ein Fünftel der Gesamtpopulation. Das kann natürlich auf das Ergebnis Einfluss haben, wie man hier sehen kann. Ich glaube, Herr Hildebrandt hatte gesagt, dass unterschiedliche Fragestellungen zugrunde liegen. Das habe ich nicht ganz verstanden. Können Sie bitte noch einmal erläutern, was Sie damit meinen, wieso die Chinakohorte eine andere Fragestellung hatte als die globale Kohorte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ich möchte noch einmal kurz darauf eingehen, warum wir die Chinakohorte nicht als Teilpopulation der globalen Kohorte ansehen. Die Chinakohorte ist für uns eine separate Kohorte, die vor allem aus regulatorischen, operativen

Gründen durchgeführt wurde, um die chinesische Zulassung zu unterstützen. Das sieht man auch daran, dass die Chinakohorte eigentlich eher als Add-on oder Appendix auf die globale Studie anzusehen ist. Erst wenn ein in China lebender Patient in die globale Studie rekrutiert wurde, wurde die Chinakohorte durchgeführt, und zwar erst nach Beendigung der Rekrutierung der globalen Studie.

Es gibt noch weitere Gründe: Es liegen unterschiedliche Rekrutierungszeitpunkte vor. Sie bedienen verschiedene Zulassungen, die Chinakohorte war nicht relevant für die EMA-Zulassung, und sie bedienen unterschiedliche Fragestellungen. Das ist auch ein Punkt, den Sie gerade hatten. Mit unterschiedlichen Fragestellungen meinen wir: Die globale Studie soll sozusagen einen Schätzer für eine weltweite Population liefern, wohingegen die Chinakohorte einen Schätzer für eine chinesische Population liefern soll, um die chinesische Zulassung zu unterstützen. Das sind für uns zwei separate Fragestellungen.

Ein letzter Punkt, warum wir die Chinakohorte nicht als Teilpopulation der globalen Studie ansehen, ist, dass sie gar nicht die globale Studienfrage beantwortet. Dadurch, dass die Chinakohorte für eine Fallzahlplanung im Protokoll-SAP nicht präspezifiziert war, war die Auswertung für die Chinakohorte rein deskriptiv. Zu der Relevanz in anderen Zulassungsverfahren kann Ihnen bestimmt mein Kollege, Herr Hildebrandt, mehr sagen, wenn es okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Hildebrandt.

Herr Hildebrandt (Roche Pharma): Ich schließe mich einmal an. Ob die chinesische Kohorte in anderen Verfahren relevant gewesen ist oder nicht, spielt, glaube ich, im aktuellen Verfahren eher eine untergeordnete Rolle, weil die grundsätzliche Frage aus unserer Sicht ist: Ist die chinesische Kohorte in den prognostischen Faktoren auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar? Das ist sie eben nicht, weil sie in zentralen prognostischen Faktoren nicht vergleichbar ist – im Unterschied zur globalen Studie, die in diesen prognostischen Faktoren fast eins zu eins auf die Daten auf dem deutschen Versorgungskontext zu übertragen ist. Ich denke, das ist die entscheidende Frage.

Eine Aussage, die gerade gefallen ist, möchte ich nicht so im Raum stehenlassen. Sie ist, dass es in der metaanalytischen Auswertung keinen Mortalitätsvorteil gebe. Das stimmt so nicht, zumindest aus unserer Sicht. Wir haben die metaanalytischen Auswertungen nachgereicht, und in diesen Auswertungen haben wir nach wie vor einen beträchtlichen Überlebensvorteil mit einem Punktschätzer, der round about bei 0,75 und im oberen Konfidenzintervall von 0,94 liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da muss ich der Fairness halber sagen, Ihre Stellungnahme kennen die anderen Stellungnehmer nicht, sodass das kein böser Wille ist, wenn darauf rekurriert wird, sondern die Damen und Herren, die Stellung genommen haben, kennen nur die Dossierbewertung und das, was danach gekommen ist. – Herr Rasch, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Rasch (vfa): Grundsätzlich ist selbst unter Bezugnahme der chinesischen Kohorte das Ergebnis für das OS nach wie vor signifikant. Das steht auch in der IQWiG Nutzenbewertung, nicht nur in der Stellungnahme des Herstellers. Aber unabhängig von den prognostischen Faktoren und den versorgungsspezifischen Faktoren, von denen der Hersteller gerade gesprochen hat, gibt es auch in der Verfahrenspraxis des GB-A durchaus Präzedenzfälle, bei denen der G-BA selbst das als großes methodisches Problem ansieht

und solche zusätzlichen chinesischen Kohorten gerade deshalb nicht heranzieht. Ich möchte nur das Verfahren zu Ixazomib zitieren, bei dem der G-BA ganz genau auf die unterschiedlichen Rekrutierungszeiträume zwischen der globalen und der chinesischen Kohorte hinweist und das als Ausschlussgrund nimmt, um die chinesische zusätzliche Studie nicht für die Bewertung heranzuziehen. Insofern würden wir als vfa zumindest hier eine Konsistenz zwischen den Verfahren sehen wollen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch, Sie müssen mir doch nicht so wehtun. Bis jetzt war es friedlich. Dann dürfen Sie doch so etwas nicht vorlesen. – Jetzt hören wir noch einmal Herrn Vervölgyi und dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich muss doch noch einmal darauf zurückkommen. Wenn man das auf die Spitze treibt, bedeutet das eigentlich, dass man keine Metaanalyse mehr durchführen kann. Wir haben hier die Fragestellung der Nutzenbewertung, nicht die Fragestellung der Studie, sondern wir haben eine Fragestellung der Nutzenbewertung, was Atezolizumab plus Begleitmedikation gegen zVT ist, und wir wollen schauen, welche Evidenz zu dieser Fragestellung passt. Dann sucht man sich die Studien zusammen und fasst sie man metaanalytisch zusammen. Dann geht es nicht darum, ob die Studien parallel rekrutiert haben oder nicht. Angenommen es wäre jetzt nicht eine Teilpopulation einer Studie, sondern es wären zwei unabhängige Studien, auch dann wäre es kein Problem, eine Metaanalyse durchzuführen. Ganz verstehe ich die Argumentation immer noch nicht.

Prognostische Faktoren spielen in der Metaanalyse erst einmal keine Rolle. Was relevant wäre, wäre eine Effektmodifikation. Die sehen wir hier aber nicht. Dazu kommt noch, dass auch in der globalen Kohorte ein großer Anteil asiatischer Patienten ist, inklusive chinesischer Patienten. Auch das passt für mich noch nicht so ganz zusammen. Die Argumentation hinkt meines Erachtens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt lassen wir Frau Wenzel-Seifert mitspielen. Frau Wenzel-Seifert, ich nehme an, die Frage geht auch um den Komplex. Frau Hieke-Schulz und Herr Eberhardt hatten sich gemeldet, um auf Herrn Vervölgyi zu replizieren, aber zuerst Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe mehrere Fragen. Vielleicht fange ich mit der an, die sich darauf bezieht. An Herrn Wörmann: Sie haben gesagt, es gebe mehrere prognostische Faktoren, bei denen sich die chinesischen Patienten eventuell tatsächlich von denen in unserem Versorgungsbereich unterscheiden können. Wie gesichert sind diese Faktoren? Wenn man sich die Unterschiede anschaut, geht es ziemlich hin und her. Da ist Geschlecht, nie Raucher, ECOG, gut das ist jetzt – – Nehmen wir einmal die festeren, Geschlecht und so. Diese Tumor Burden gehen auch gegenläufig. Es gibt auch verschiedene Operationalisierungen. Vielleicht können Sie das noch einmal ausführen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind bezüglich der gesamten Studienlage etwas nachdenklich. Ich hoffe, dass das in der Stellungnahme herausgekommen ist. Deshalb haben wir uns sehr vorsichtig mit allen anderen Daten auseinandergesetzt. Es ist für uns erst einmal relevant, wenn wir eine *New England Journal*-Studie und den Überlebensvorteil sehen und alle das von uns sehen und sehen, dass das für kleinzellige Lungenkarzinompatienten – vielleicht für eine kleine Gruppe – eine Überlebenszeitverlängerung bietet, halten wir das für ein sehr hohes Ziel.

Dann haben wir uns die chinesische Kohorte angeschaut und sehen, dass die Parameter in sich sehr ungleich verteilt sind. Ich sehe auch, dass Effektmodifikationen bei den kleinen Zahlen schwierig festzustellen sind. Trotzdem ist es keine sehr homogene Gruppe. Das liest sich auch in der kleinen Zahl. Ich kann das, glaube ich, nicht genauer beschreiben, als ich das jetzt getan habe. Es gibt im Moment ein ungutes Gefühl bezüglich der Ungleichgewichtigkeit in dieser Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde gern noch einmal Frau Hieke-Schulz und Herrn Eberhardt zu der Bemerkung von Herrn Vervölgyi hören, bei der es um die Chinesen ging. Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Grundsätzlich: Ich bin kein Statistiker. Das gebe ich ganz offen zu. Aber ich mache seit 30 Jahren klinische Forschung. Für mich ist schon klar, eine Metaanalyse kann man machen, aber ich bin auch Peer Reviewer in ziemlich bekannten wissenschaftlichen Zeitschriften. Das heißt, ich bekomme viele solcher Trials vorgelegt und muss etwas dazu sagen. Nur wenn ich dann sehe, dass eine Studie mit einer weiteren Patientengruppe amalgamiert wird, wie wir es jetzt diskutiert haben, wo es ein wenig hin und her geht, die aber eigentlich nicht zu der Studie dazugehörte und auch eine ganz andere Fragestellung hat, dann frage ich mich schon: Das ist nicht präspezifiziert so gewesen. Wenn das das IQWiG publiziert hätte, hätte ich das Paper genau mit dieser Begründung abgelehnt.

Das heißt nicht, dass wir gegen Metaanalysen sind. Bei einer Metaanalyse ist für mich klar, dass man die Daten großer randomisierter Studien zusammennimmt und schaut, wie das Ergebnis in dem Gesamtkollektiv ist. Dann kann man sich bei großen Zahlen natürlich auch hier die Effekte und die Effektivität anschauen. So eine Metaanalyse, wie sie hier gemacht wird, würde ich nur dafür nutzen, die Toxizitäten zu analysieren. Das heißt, wenn ich zusätzlich ein Kollektiv von 100 Patienten habe, die in China behandelt wurden, schaue ich mir an, ob es da neue Toxizitäten gibt, ob es Unterschiede in den Toxizitäten gibt. Ich habe es gerade geschildert: Ich bin ein wenig gebiased, weil ich die Zustände in China direkt gesehen habe. Insofern bin ich auch von dieser Situation, ob ein Patient schnell einmal Antibiotikum bekommt, ob der überhaupt vernünftig ambulant gesehen wird – Das sind alles Dinge, die in unserem Versorgungskontext völlig anders existieren. Ich bin nicht grundsätzlich gegen Metaanalysen. Ich bin nur gegen völlig ungeplante Amalgamierungen von Patientenkollektiven, und dann schaue ich mir hinterher die Effektivität an, und mit einem Mal habe ich eine *New-England*-Publikation, die hoch signifikant und mit der die gesamte Community zufrieden ist, und mit einem Mal sage ich, nö, ist alles nichts. Solche Amalgamierungen habe ich hier schon mehrmals gesehen. Deshalb bin ich erst einmal sehr kritisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ich möchte das Thema Metaanalyse auch noch einmal kurz aufgreifen. Ich habe vorher schon gesagt, dass die globale Studie und die Chinakohorte unterschiedliche Fragestellungen beantworten. So eine Metaanalyse soll eigentlich einen weltweiten Schätzer liefern. Das erreiche ich eigentlich nicht mit einer Metaanalyse, die eine Chinakohorte und eine weltweite Studie, die globale Kohorte, zusammenführt.

Zum Thema Effektmodifikation, das Sie angesprochen hatten: Wir sehen, dass sich die Chinakohorte anders verhält. Dementsprechend verhalten sich auch die prognostischen Faktoren zwischen der globalen Studie und der Chinakohorte unterschiedlich. Das bedeutet

allerdings nicht, dass man innerhalb der globalen Studie und innerhalb der Chinakohorte Effektmodifikationen sehen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Vervölgyi noch einmal dazu, dann wieder Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich versuche es noch einmal. Das sind, glaube ich, keine unterschiedlichen Fragestellungen. Wir sind hier in der Situation der Nutzenbewertung. Wir machen eine systematische Übersicht der vorhandenen Evidenz. Es geht nicht um Primärstudien. Da gebe ich Ihnen vollkommen Recht, Herr Eberhardt. Wenn jemand kommt und sagt, ich habe eine Primärstudie und mische Sachen zusammen, ist das, glaube ich, nicht gut. Aber wir sind in der Situation der systematischen Übersicht. Wir versuchen, die vorhandene Evidenz zu einer Fragestellung zusammenzufassen. Vor dem Hintergrund der Fragestellung, die lautet: Nach dem PICO Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom Vergleich von Atezolizumab plus Begleitmedikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bilden beide Studien – ich nenne es einmal beide Studien – erst einmal die Fragestellung ab. Dann fasse ich die in einer Metaanalyse zusammen. Das ist das eine.

Das andere ist, was Sie, Frau Hieke-Schulz, gerade sagten. Die globale Kohorte beinhaltet einen großen Teil asiatischer Patienten. Man könnte auch hingehen und sagen, wir rechnen die auch heraus. Wenn man versucht – das haben wir einmal gemacht –, alle asiatischen Patienten und die nichtasiatischen Patienten inklusive der chinesischen Kohorten in einer Subgruppenanalyse zusammenzufassen, dann sind die asiatischen Patienten sehr homogen. Das Problem ist, dass man auf der anderen Seite Power verliert, wenn man alle nichtasiatischen Patienten herausrechnet. Das kann man sich überlegen; eines von beiden. Aber man kann nicht das eine tun und das andere auch. Das ist meines Erachtens nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik Frau Hieke-Schulz, danach sind Sie wieder dran, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ich möchte nur kurz etwas zu dem chinesischen Anteil in der globalen Studie sagen. Wir haben 17 % asiatische Patienten in der globalen Studie. Das heißt aber nicht, dass alle diese Patienten auch in Asien leben. Es sind einige Patienten, die in Europa usw. leben. Wenn wir sie herausrechnen – das wären 10 Patienten, die tatsächlich in China leben –, würde das, glaube ich, an den Ergebnissen der globalen Studie nicht wirklich viel ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann nehmen wir das einmal so. – Frau Wenzel, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte jetzt noch einmal zu meinen anderen Frage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich glaube, das haben wir jetzt ausreichend diskutiert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es gibt noch eine weitere Effektmodifikation, die in der globalen Kohorte aufgezeigt wurde, nämlich die des Alters. Die über 65-Jährigen profitieren hier beim OS. Ich habe der Stellungnahme der DGHO entnommen, dass der Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung 70 Jahre ist. Es sind vor allem die Patienten älteren Alters betroffen. Ist das richtig? – Dann habe ich noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann wollte ich gern vom pharmazeutischen Unternehmer wissen: Es gab diese Effektmodifikation. Es war ein ausdrückliches Anliegen des IQWiG, dass diese Subgruppenanalysen auch für die chinesischen Patienten, also für diese Kohorte, bzw. für die Metaanalyse gezeigt werden. Haben Sie das jetzt nachgereicht. Für beides?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Ja, diese Daten haben wir nachgereicht. Vielleicht als Nachtrag, wenn ich das noch anfügen darf: Uns ist keine medizinische Rationale bekannt, die begründen würde, dass an einem scharfen Trennpunkt wie zum Beispiel 65 Jahre Lebensalter die Wirksamkeit einer Therapie nach dem On-off-Prinzip an- oder abgeschaltet wird. Das biologische Alter ist auch im kalendarischen Alter nur – ich sage einmal – mittelbar enthalten. Sicherlich gibt es einen kontinuierlichen Einfluss des Lebensalters auf die Wirksamkeit, aber wir würden keine Gründe dafür sehen, die Bewertung des Nutzens auf die eine oder andere Altersgruppe zu beschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Wörmann, dann Frau Wenzel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Damit das nicht zu flapsig wirkt: Wir haben bisher bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren noch keine deutliche Alterstrennung gesehen. Natürlich sind wir daran interessiert, dass außerhalb der Studie, die grundsätzlich auch in dieser Entität etwas jüngere Kollektive hat, sich in der Wirksamkeit dem von uns zu behandelnden Kollektiv nähert. Insofern ist es schon wichtig, solche Daten zu sehen, dass es ein Effekt ist, den wir eher bei den Älteren sehen würden, weil es dem entspricht, was wir als Patientenkollektiv sehen. Wir haben bisher keinen Hinweis, auch in keiner anderen Analyse eine deutliche Effektmodifikation gesehen, dass es ab einem bestimmten Alter nicht mehr wirksam ist. Wir hatten hier eine ganz andere Diskussion dazu, ob die Steroide ein Thema sind. Nein, der einzig wirklich wichtige Punkt ist, dass die Patienten mit nicht kontrollierten Hirnmetastasen von dieser Therapie ausgenommen sind, weil sie aus der Studie ausgeschlossen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Vervölgyi, dann Frau Göppel.

Herr Dr. Vervölgyi: Herr Buhck, Sie haben gerade gesagt, dass Sie die Daten nachgereicht haben. Dazu habe ich eine Anmerkung, und zwar haben Sie für die globale Kohorte den nicht aktuellen Datenschnitt vorgelegt. Das heißt, zur globalen Kohorte liegt der Datenschnitt – jetzt habe ich das Datum vergessen – zum älteren Datenschnitt vor und nicht zu dem neuen vom 24. Januar 2019. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ja, ich kann gern noch einmal sagen, wie wir bei Roche generell Datenschnitte abverfolgen. Erstens liegt ein konfirmatorischer Datenschnitt vor. Das heißt, erfüllt dieser Datenschnitt die im Protokoll und SAP präspezifizierten Stopp-Regeln, also Unterschreiten des Signifikanzniveaus und Erreichen der Ereigniszahl, dann beantwortet dieser Datenschnitt die Studienfrage und ist für uns der relevante Datenschnitt. Liegt aus verschiedenen Gründen kein konfirmatorischer Datenschnitt vor, muss man sich daran orientieren, was die Basis der Zulassung war. Wenn wir uns immer weiter an zunehmende Evidenz halten – und Studien generieren immer wieder neue Informationen –, dann stellt sich die Frage: Wie lange warten wir auf welchen Datenschnitt für welchen Endpunkt? Vor allem ist dann die Frage: Welchen Datenschnitt nehmen wir? Für uns

resultiert daraus eine gewisse Beliebigkeit. Deshalb haben wir dieses Vorgehen, das Abverfolgen der Datenschnitte. Somit ist für die globale Studie für uns der erste Datenschnitt der confirmatorische und relevante Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dazu Herr Vervölgyi und Herr Mühlbauer.

Herr Dr. Vervölgyi: Beliebig ist die Auswahl des Datenschnitts sicherlich nicht. Wir versuchen, unter Berücksichtigung, dass die Ergebnissicherheit nicht darunter leidet, immer den Datenschnitt mit den meisten Informationen zu nehmen. Das ist in diesem Fall der letzte Datenschnitt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der irgendwie ergebnisgesteuert durchgeführt worden ist. Er ist nicht präspezifiziert gewesen. Das heißt, wir haben keine Probleme, den zu nehmen. Auch hier muss man wieder zwischen Planung der Studie und Durchführung einer systematischen Übersicht trennen. Bei einer systematischen Übersicht nimmt man die Evidenz, die da ist. Für die Studienplanung ist es klar. Man hat eine Studienplanung, macht eine vorherige Fallzahlplanung und richtet die Studie danach aus. Das ist aber nicht das Ziel einer systematischen Übersicht. Deshalb gibt es aus meiner Sicht, wie gesagt, keinen Grund, nicht den letzten Datenschnitt zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Frau Hieke-Schulz, dann Herr Mühlbauer.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Wir sehen aber für die globale Studie, dass der zweite Datenschnitt den klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben des ersten Datenschnittes von der globalen Studie bestätigt. Auch im zweiten Datenschnitt sieht man einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. Das stimmt, ist aber nicht der Punkt. Der Punkt ist, warum Sie nicht von vornherein den letzten Datenschnitt genommen haben. Das war meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hildebrandt und dann Herr Mühlbauer.

Herr Hildebrandt (Roche Pharma): Ich glaube, wir haben jetzt die Positionen klargemacht. Wir haben im Dossier dargelegt, dass für uns der erste Datenschnitt aus der globalen Studie, der confirmatorische Datenschnitt, der relevante war und haben das ausgiebig begründet. Jetzt gibt es hier unterschiedliche Positionen, aber das war der Grund, warum wir die Metaanalyse auf dem ersten Datenschnitt der globalen Studie und auf dem finalen Datenschnitt der chinesischen Kohorte gemacht haben. Das sind nun einmal die Auswertungen, die wir eingereicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte noch einmal ergänzen: Vielleicht nicht ganz so methodisch, aber grundsätzlich bin ich auf der Position, die Herr Vervölgyi geäußert hat. Das ist ein ärztlicher Aspekt. Ich finde, zunächst einmal schaut man sich alle Daten an und versucht, sie soweit wie möglich irgendwie gemeinsam auszuwerten. Wenn man dann Inkongruenzen entdeckt, diskutiert man, warum das unterschiedlich sein kann. Ich muss aber grundsätzlich sagen, ich finde, wir sind viel zu sehr in einer methodischen Detaildiskussion gelandet. Dementsprechend würde ich gern noch einmal die Position der AkdÄ insgesamt zu diesem Zusatznutzen erläutern. Beträchtlich – um dem gleich ganz klar zu widersprechen – sehen wir das definitiv nicht. Wir sehen aber durchaus in einer verzweifelten therapeutischen Situation ein gewisses kleines Lichtlein am Horizont. Das haben wir durchaus wahrgenommen.

Wir haben aber so viele Unsicherheiten in diesen Datensätzen sowohl methodisch als auch in den Datensätzen selbst gesehen, dass wir das Gefühl haben, es ist durch die existierende Datenlage bisher überhaupt nicht klargestellt, welcher Anteil dieser Patienten wirklich profitiert. Wir haben das Gefühl, die stecken da irgendwo drin, aber sie gehen auch in einem – sagen wir – gewissen Rauschen des Datensatzes unter. Dementsprechend sind wir sehr unzufrieden mit der aktuellen Datenlage. Wir haben das Gefühl, da könnte in einer therapeutischen Situation etwas sein, für die die aktuelle Medizin nicht so viele Zusatzmöglichkeiten sieht. Aber wir haben das Gefühl, dass unter Bewertung der Nachteile, die wir schon diskutiert haben, und der geringen Vorteile, die wir in diesem gesamten Datensatz sehen, der Blick auf die Patienten ein wenig getrübt ist, die wirklich davon profitieren. Deshalb haben wir das Gefühl, dass das bisher nicht quantifizierbar ist und wir das weiter verfolgen müssen. Das ist die Position der AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Frau Göppel.

Frau Göppel: Wir haben noch eine Frage zur Chemotherapie. Die Patienten in der Studie hatten lediglich vier Zyklen Chemotherapie bekommen. In der deutschen S3-Leitlinie werden regelhaft sechs Zyklen empfohlen. Wir bitten die Kliniker um ihre Einschätzung, warum nur vier Zyklen verabreicht wurden. Ist das sinnvoll? Kann man davon ausgehen, dass die Patienten nicht von zwei weiteren Zyklen profitieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Beginnen wir mit Herrn Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ein ganz kurzer Kommentar dazu: Beim kleinzelligen Lungenkarzinom haben wir vor 30 Jahren zwölf Zyklen gemacht. Vor ungefähr 15 bis 20 Jahren haben wir uns auf sechs Zyklen festgelegt, und in den letzten fünf bis sieben Jahren ist es so, dass wir dazu tendieren, eher vier bis fünf Zyklen zu machen, weil auch diese vier oder fünf Kurse Carboplatin und Etoposid nicht untoxisch sind. Nur Carboplatin und Etoposid ist zusammen relativ toxisch, auch hämatotoxisch. Der Effekt ist eigentlich durch diese vier Zyklen schon nachweisbar. Es hat große randomisierte Studien gegeben, und die Verlängerung der Chemotherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom hat in keiner dieser Studien irgendeinen Benefit gebracht. Wir sind auf jeden Fall auf der sicheren Seite. Es ist richtig, dass in manchen Leitlinien noch sechs Zyklen stehen, aber in der Praxis machen wir vier bis fünf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehen das die anderen auch so? Herr Dalhoff.

Herr Prof. Dr. Dalhoff (AkdÄ): Das würde ich genauso sehen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Göppel. – Keine Frage. Weitere Fragen? – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich hätte noch eine Frage zu den immune-related Adverse Events. Bei den Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom gibt es relativ häufig paraneoplastische Phänomene, zum Beispiel das SIADH-Syndrom. Mir fehlen aus der Studie und aus dem Dossier Informationen dazu, wie man damit umgeht. Jetzt die Frage an Sie als Kliniker: Wie würden Sie mit diesen Patienten umgehen? Die haben oder hatten in der Vergangenheit eine Paraneoplasie. Wie würden Sie die überhaupt erst einmal auf Atezolizumab einstellen? Wie würden Sie die beobachten? Welche Maßnahmen würden Sie eventuell einleiten, und wie würde man behandeln, falls da etwas auftritt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist eines meiner Steckenpferde. Die große Mehrzahl der Paraneoplasien ist nicht immunvermittelt, sondern das sind zum Beispiel völlig andere Botenstoffe. G-CSF produzieren einige oder Hautveränderungen oder Gerinnungsstörungen. Zu denen, die doch eine immunvermittelte Paraneoplasie haben, äußert sich Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich muss ganz offen sagen, ich hatte, genau wie Sie das jetzt ausgedrückt haben, zu Beginn der ersten Studien zur Immuntherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom genau diese Angst, weil bekannt ist, dass es manche paraneoplastischen Antikörper gibt, die man beim kleinzelligen Lungenkarzinom nachweisen kann, die aber manchmal auch nur Laborbefunde und ohne wirkliche klinische Relevanz sind. Ich spreche jetzt zu beiden Studien, nämlich zu der Studie, die wir hier besprechen, und zu der zweiten Studie zum Durvalumab, die mittlerweile publiziert ist. Da bin ich jetzt ein wenig beruhigter, weil wir da die schwerwiegenden Nebenwirkungen, vor denen wir Angst hatten, nicht sehen.

Jetzt mache ich einmal eine Metaanalyse, nämlich von der Toxizität. Wenn man alle diese Studien zusammen amalgamiert, muss man sagen, wir hätten mit mehr Toxizität gerechnet und sind eigentlich zufrieden, weil wir im Grunde die gleichen Toxizitäten sehen, wie wir sie beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom auch sehen. Wir haben gelernt, damit klarzukommen. Deshalb ist das in der Praxis für uns erst einmal – wie es Herr Wörmann sagte – ohne Relevanz, weil die viel häufigeren Probleme – Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion, wie ACTH - endokrine Nebenwirkungen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich schaue mir die Zahlen an und sage, das ist schon richtig. Aber wir sehen sie und müssen sie im Kontext mit einem aus der globalen Betrachtung relativ kleinen therapeutischen Fortschritt betrachten. Das ist das, was uns ein wenig umtreibt. Wo sind die Patienten, die wirklich noch ein großes Stück mehr als der globale Durchschnitt profitieren? Das würden wir gern sehen. Das sehen wir durch die aktuellen Daten tatsächlich nicht. Es sind keine neuen überraschenden Signale immunvermittelter Nebenwirkungen herausgekommen. Aber sie sind da, und sie sind signifikant. Mit denen müssen wir auf der anderen Seite der Waagschale des Benefits irgendwie umgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Nur als sehr kurzen Nachtrag: Es gab bei einem Patienten in der Studie eine paraneoplastische Polyneuropathie als unerwünschtes Ereignis.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die bekommen Platin, da ist eine paraneoplastische Polyneuropathie nicht ganz ungewöhnlich.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich will noch kurz sagen: Die Hazard Ratio von 0,77 ist ein klinischer Benefit. Wir haben vor 16 Jahren die adjuvante Chemotherapie beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom mit der Hazard Ratio um 0,8 eingeführt. Im Laufe der Jahre ist die Community kritischer geworden und von ASCO und von der ESMO auf 7,7, 7,8, 7,9 gerutscht, was wir mittlerweile fordern. Ich denke, das zeigt, dass wir nach 30 Jahren für das kleinzellige Lungenkarzinom einen klinisch relevanten Benefit haben. Ich glaube, das kann man einfach einmal so sagen. Da kann man sich an den zwei Monaten im Median festhalten. Aber letztlich haben wir gelernt, die Hazard Ratio ist entscheidend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen? – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Wörmann. Er hat das kurz gesagt, aber das Petikum war, Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen werden im Moment nicht mit Atezolizumab behandelt. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die korrekte Formulierung ist „Patienten mit unkontrollierten Hirnmetastasen“. Ganz konkret: Patienten haben Hirndruckzeichen. Wenn Sie dann noch eine Immuntherapie machen, besteht das Risiko, dass Sie die neurologische Symptomatik verstärken. Das heißt, Sie müssen zuerst die Hirnmetastasen adäquat behandeln, regelhaft mit hohen Steroiden und mit Strahlentherapie. Wenn es eine kontrollierte Situation mit wenigen Metastasen ist, können wir uns das vorstellen. Aber das richtet sich zum einen nach der klinischen Erfahrung, aber auch direkt nach den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie, wo Patienten mit unkontrollierten Hirnmetastasen korrekter- und nachvollziehbarerweise ausgeschlossen sind. Das ist durchaus ein Problem, weil das leider eine der unfreundlichen Prädilektionsstellen der Metastasen ist und die Lebensqualität ganz wesentlich beeinträchtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Keine weiteren Fragen? – Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, noch einmal aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, Herr Hildebrandt. Bitte.

Herr Hildebrandt (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die intensive Diskussion. Für uns bleibt wichtig, festzuhalten, dass wir als Roche Pharma einen Zusatznutzen für Atezolizumab in der Kombinationstherapie in der Erstlinie des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms sehen. Wir haben in der Diskussion erläutert, warum die chinesische Kohorte nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen ist. Hauptargument ist hier die fehlende Übertragbarkeit wichtiger prognostischer Faktoren zwischen der chinesischen Kohorte und dem deutschen Versorgungsalltag.

Bezüglich der Daten wurden Unsicherheiten angesprochen. Das ist aus unserer Sicht etwas schwierig nachzuvollziehen; denn völlig unabhängig von der Frage, ob die chinesische Kohorte in die Nutzenbewertung einzubeziehen ist oder nicht, auch unabhängig von der Frage, welcher Datenschnitt heranzuziehen ist, ergibt sich bei der Abwägung der Vorteile im Gesamtüberleben mit den Nachteilen bei den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ein beträchtlicher Zusatznutzen für Atezolizumab in der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit Carboplatin/Etoposid. Der Vorteil im Gesamtüberleben ist statistisch signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,70 bei einem oberen Konfidenzintervall von 0,91, und er ist auch klinisch relevant, insbesondere unter Berücksichtigung der enorm herausfordernden Indikation und des jahrzehntelangen Stillstands in der klinischen Entwicklung in diesem Krankheitsbild. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben und uns auch die Daten anschauen, die nachgereicht wurden. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14:55 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-259 Atezolizumab

Stand: Februar 2019

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

Atezolizumab

[in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium „Extensive Stage“]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• Prophylaktische Schädelbestrahlung• Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – Teil A: Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease. (Stand 13. Juli 2018)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC).
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist in der Behandlung folgender Karzinome angezeigt: - Kleinzelliges Bronchialkarzinom, in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Kleinzelliges Bronchialkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: kleinzelliges Bronchialkarzinom
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen.

Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Kleinzelliges Bronchialkarzinom Zur Kombinationschemotherapie.
Lomustin L01AD02 Cecenu	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom).
Vincristin L01CA02 Vincristin-TEVA®	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	16
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	35
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	36
Referenzen	38
Anhang	40

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DCR	Disease Control Rate
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED-SCLC	Extensive Disease Small cell lung cancer
EP	Etoposide platinum
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IP	Irinotecan-platinum
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LS-SCLC	Limited stage Small cell lung cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall Survival
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
PCI	Prophylactic Cranial Irradiation
PFS	Progression free survival
PICO	Population Intervention Comparator Outcome
RCT	Randomisierte klinische Studie
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SCLC	Small cell lung cancer

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNM	Tumour, nodes, metastases
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRT	Thoracic Radiotherapy
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Disease“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *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, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 28.02.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 06.12.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 206 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. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [3].

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 07.12.2017

Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Irinotecan in Kombination mit einem Platinpräparat bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease

Behandlungsziel

palliative Therapie zur Verlängerung der Überlebenszeit

Spezielle Patientengruppe

Die Kombination von Irinotecan mit einem Platinpräparat kann eingesetzt werden bei Patienten, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre.

Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten, die in der Fachinformation von Irinotecan genannte Kontraindikationen aufweisen.

Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Die Kombination von Strahlentherapie mit Irinotecan wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Rektum- und Bronchialkarzinom erprobt. In einigen Studien wurde eine Zunahme der Toxizität, insbesondere der Hämatotoxizität und der gastrointestinalen Toxizität bei Kombination von Irinotecan-haltigen Protokollen und Strahlentherapie beschrieben.

3.2 Cochrane Reviews

Amarasena IU et al., 2015 [1].

Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer

Fragestellung

To determine the effectiveness of platinum chemotherapy regimens compared with non-platinum chemotherapy regimens in the treatment of SCLC with respect to survival, tumour response, toxicity and quality of life.

Methodik

Population:

- pathologically confirmed SCLC (including both limited-stage disease and extensive-stage disease)

Intervention:

- platinum-based chemotherapy regimen in at least one treatment arm

Komparator:

- a non-platinum based chemotherapy regimen in a separate arm

Endpunkte:

- survival, tumour response, toxicity and quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1966 to August 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and GRADE, Sensitivitätsanalysen bei Heterogenität geplant
- Heterogenitätsanalysen: substantial heterogeneity was considered to exist when the I² value was greater than 50%

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 with n=6.075
- The 32 studies were also divided a priori into subgroup comparisons according to disease staging
- 18 studies presented data on extensive-stage disease

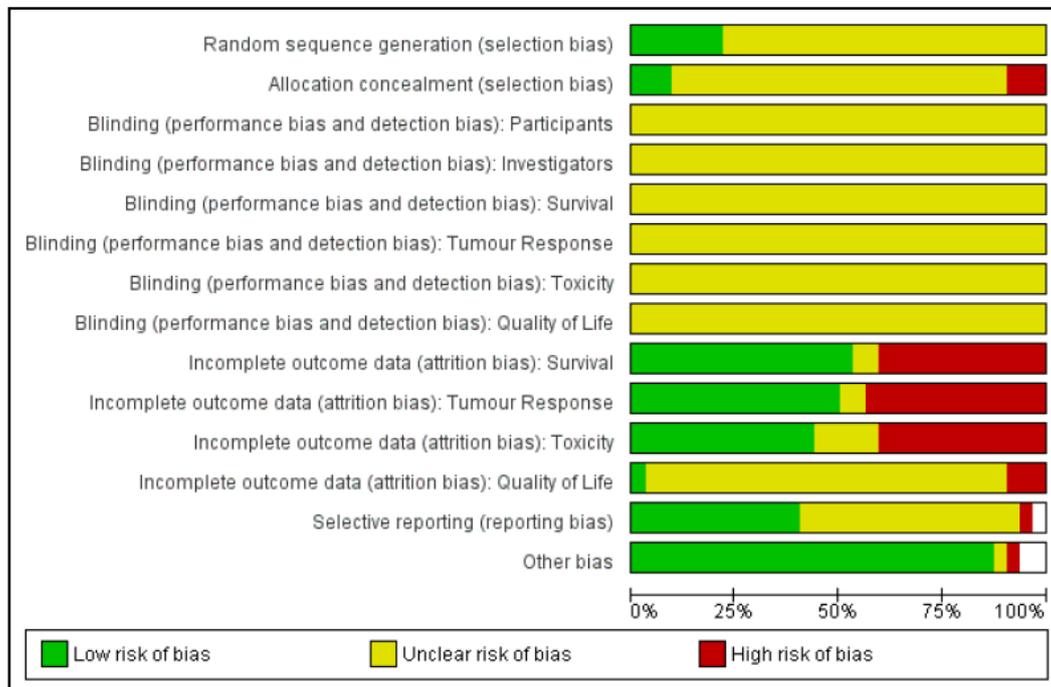
Charakteristika der Population:

- Of the included studies, nineteen were conducted in centres throughout Europe, nine in North America, three in Asia and one (Quoix 2005) conducted in both Canada and Europe. All studies were one or more years in duration.

Qualität der Studien:

- Sixteen (50%) studies were of good quality with a low risk of bias

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



Studienergebnisse für Studien mit Extensive Disease-SCLC:

- It can be seen from the results that there was substantial heterogeneity associated with a number of outcomes, including overall response, nausea and vomiting, alopecia, leukopenia and thrombocytopenia toxicity. For all of these outcomes, possible reasons for the heterogeneity were explored. No specific causes of heterogeneity were found for any of the outcomes, except for thrombocytopenia toxicity.
- Survival at six months (18 studies, 2 903 participants)
 - statistically significant effect favoring platinum-based regimens (RR 1.09, 95% CI 1.02 to 1.17)
 - no substantial heterogeneity present in the data ($I^2 = 37\%$)
 - There was no statistically significant difference between treatment groups in terms of survival at 12 months and 24 months.
- Complete Response (18 Studien, 2615 Patienten)
 - A total of 447 participants recorded a complete response, consisting of 268 participants from platinum arms and 179 participants from non-platinum arms. There was a statistically significant effect, favouring platinum-based chemotherapy regimens (RR 1.45, 95% CI 1.17 to 1.80). There was no substantial heterogeneity present in the data ($I^2 = 24\%$)
- Toxicity
 - Platinum-based chemotherapy regimens had significantly higher rates of nausea and vomiting and thrombocytopenia toxicity.
- Quality of life (4 trials)

- due to the different systems used to measure quality of life data not combined in a meta-analysis

Anmerkung/Fazit der Autoren

Platinum-based chemotherapy regimens did not offer a statistically significant benefit in survival or overall tumour response compared with non-platinum-based regimens. However, platinum-based chemotherapy regimens did increase complete response rates, at the cost of higher adverse events including nausea and vomiting, anaemia and thrombocytopenia toxicity. These data suggest non-platinum chemotherapy regimens have a more advantageous risk-benefit profile. This systematic review highlights the lack of quality-of-life data in trials involving chemotherapy treatment for SCLC. With poor long-term survival associated with both treatment groups, the issue of the quality of the survival period takes on even more significance. It would be beneficial for future trials in this area to include a quality-of-life assessment.

Kommentare zum Review

Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der Studien mit ED-SCLC Patienten dargestellt

3.3 Systematische Reviews

Xu F et al., 2018 [11].

Siehe auch: Han D et al., [4].

Irinotecan-platinum combination therapy for previously untreated extensive-stage small cell lung cancer patients: a meta-analysis

Fragestellung

our meta-analysis was performed based on these prior studies to compare the efficacies and toxicities of IP and EP in patients with ES-SCLC.

Methodik

Population:

- ED-SCLC patients

Intervention:

- IP regimens (carboplatin or cisplatin)

Komparator:

- EP regimens (carboplatin or cisplatin)

Endpunkte:

- OS and PFS, complete response, partial response, overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), 1-year survival rate, 2-year survival rate
- Common adverse events grade 3-4 (anemia, leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, febrile neutropenia, infection, alopecia, fatigue and drug-related death)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, Embase electronic databases and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs, n=2451
- All identified studies were phase III randomized controlled trials. The included publications used cisplatin with two exceptions: Hermes et al. and Schmittle et al. used carboplatin.

Charakteristika der Population:

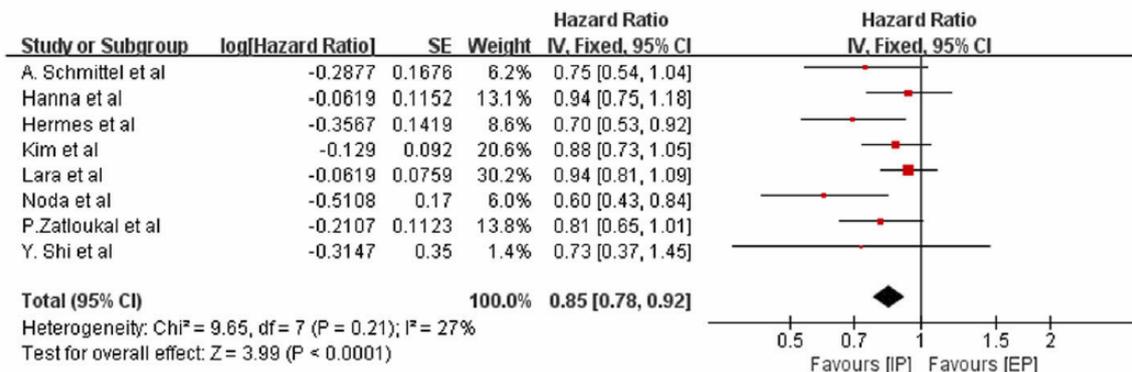
- Chemotherapy was applied in different dosages

Qualität der Studien:

	Y. Shi et al	Pan et al	P.Zatloukal et al	Noda et al	Lara et al	Kim et al	Hermes et al	Hanna et al	A. Schmittel et al	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Allocation concealment (selection bias)	-	?	+	+	+	?	+	+	-	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-	+	-	-	?	?	-	-	?	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	-	+	-	-	?	?	-	-	?	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	-	+	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	-	+	+	+	+	+	+	+	
Other bias	+	?	+	+	+	+	?	?	+	

Studienergebnisse:

- OS: IP regimen likely prolongs OS (HR=0.85; 95% CI, 0.78-0.92; P<0.0001); 8 RCT n=2390



- PFS: HR=0.88 (95% CI, 0.82–0.96; p=0.002) 7 RCT, n=2181
- Overall Response Rate: 1.08 (95% CI, 1.00–1.16; P=0.05)
- disease control, 1-year survival rate: no significant differences
- 2-year survival rates: 1.77 (95% CI 1.19–2.63; P=0.01)
- Adverse Events: Toxicity analyses indicated that more patients treated with an IP regimen were likely to experience grade 3–4 diarrhea, and fewer experienced grade 3–4 hematologic toxic effects than those treated with an EP regimen.

Table 4 Toxicity outcomes in this meta-analysis

Adverse Effects		Number Of Concerning Trials	Pooled RR	95%CI	P-Value	I ² For Homogeneity
Hematological Toxic Effects	Grade 3–4 Anemia	9	0.76	0.54–1.09	0.13	60%
	Grade 3–4 Leucopenia	7	0.58	0.44–0.77	0.0002	61%
	Grade 3–4 Neutropenia	7	0.60	0.46–0.77	< 0.0001	89%
	Grade 3–4 Thrombocytopenia	9	0.46	0.31–0.70	0.0003	63%
	Grade 3–4 Febrile Neutropenia	6	0.64	0.42–0.97	0.03	55%
Non-hematological Toxic Effects	Grade 3–4 Diarrhea	9	7.96	5.21–12.17	< 0.00001	40%
	Infection	7	0.80	0.67–0.95	0.01	25%
	Alopecia	3	0.48	0.18–1.29	0.15	88%
	Fatigue	4	1.18	0.98–1.42	0.07	0%
	Drug-related Death	3	1.53	0.79–2.99	0.21	0%

Anmerkung/Fazit der Autoren

A potential limitation of this meta-analysis is related to the different doses of chemotherapy regimens, and the performance status thereof in the included trials.

In summary, for patients with ED-SCLC who have a poor prognosis, the question of which regimen to use is a relevant clinical issue requiring consideration of several factors. Given that IP regimens improved OS, PFS, and ORR as compared to EP regimens, particularly for Asian patients, we conclude that IP regimens can confer a survival benefit. Patients who were treated with an IP regimen experienced grade 3–4 diarrhea more frequently, including fatal diarrhea, and experienced fewer hematologic toxic events that were generally manageable and reversible with the application of corresponding symptomatic treatment drugs. For this reason, toxic events might be a vital factor in regimen selection. We conclude that IP regimens may substitute for EP regimens, particularly for ED-SCLC patients who have a good performance status.

Kommentare zum Review

Ein weiterer SR mit ähnlicher Fragestellung schließt aufgrund des früheren Publikationsdatums eine Studie weniger in die Metaanalyse ein. Bei vergleichbaren Ergebnissen fällt das Fazit jedoch deutlich positiver für Irinotecan aus: „In conclusion, IP chemotherapy provides superior OS compared with EP regimens for patients with ED-SCLC. The toxicity profile of irinotecan should be taken in account when proposing it as first-line therapy for ED-SCLC. Irinotecan combined with platinum should be strongly considered as a standard first-line treatment for patients with ED-SCLC.“

Maeng CH et al., 2018 [7].

The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

To perform a systematic review and meta-analysis to determine the role of PCI in patients with ES-SCLC who received PCI.

Methodik

Population:

- patients with ES-SCLC

Intervention:

- PCI

Komparator:

- No PCI

Endpunkte:

- Primary: overall survival
- Secondary: 1-year survival rate, progression-free survival (PFS) and the risk of brain metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- up to December 2017 in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (n=256 received PCI and n=254 did not receive PCI)

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

Quality assessment for randomized controlled trials through the Cochrane collaboration of the two trials included in the meta-analysis

Study, year	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and researchers	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting
Slotman et al, 2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk
Takahashi et al, 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

- no evidence of publication bias

Studienergebnisse:

- Overall survival (all trials): no significant difference in OS between PCI and no-PCI patients

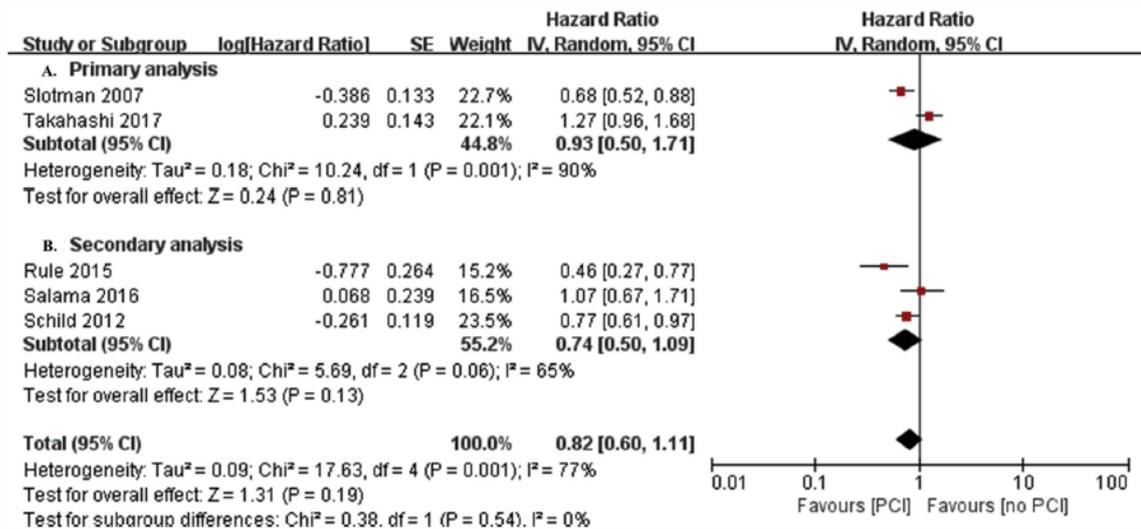


Figure 2. Paired forest plots of hazard ratios for overall survival according to study design in patients with extensive stage small cell lung cancer who received PCI versus no PCI. SE, standard error; CI, confidence interval; IV, inverse variance; df, degrees of freedom; PCI, prophylactic cranial irradiation; M-H, Mante-Haenszel method.

- Risk of brain metastasis was significantly lower in the PCI group than in the no-PCI group (HR = 0.34; 95% CI: 0.23–0.50; I² = 0%; p < 0.001); 2 RCTs n=741

Anmerkung/Fazit der Autoren

Because a substantial degree of heterogeneity existed among the trials, the meta-regression technique was used to explore heterogeneity. Specifically, we investigated study design, age, and screening for baseline brain metastases as probable sources of heterogeneity, and there were no significant factors identified.

In conclusion, PCI has not been shown to improve OS in ES-SCLC patients. Instead, because the subgroup and sensitivity analysis showed some OS benefit, this therapy would be helpful in selected patients. In addition, PCI had benefit for 1-year survival, PFS, and risk of the brain metastasis.

Kommentare zum Review

Aufgrund limitierter Datenlage wurden unerwünschte Ereignisse nicht mit in die Analyse einbezogen. Weiterhin stellen drei der fünf eingeschlossenen Studien Sekundäranalysen durchgeführter Studien dar, weshalb nur die Ergebnisse dieser beiden RCTs extrahiert wurden. Da für Endpunkte wie das PFS keine separaten Ergebnisse existieren, sind diese nicht dargestellt.

Palma DA et al., 2016 [8].

Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis

Fragestellung

Given the available evidence in this patient population, the goal of this study was to conduct a systematic review of the published literature to identify randomized trials evaluating the role of

TRT in patients with ES-SCLC and to conduct a meta-analysis to estimate the effect of TRT on OS and progression-free survival (PFS).

Methodik

Population:

- patients with ES-SCLC receiving treatment with platinum-based chemotherapy

Intervention:

- Thoracic radiotherapy (TRT)
- radiotherapy to additional sites beyond PCI and TRT, (noneplatinum-based chemotherapy regimens, and/or intrathecal chemotherapy were excluded)

Komparator:

- Non TRT

Endpunkte:

- Overall survival (OS)
- progression-free survival (PFS)
- Grade 3 to 5 radiotherapy toxicity was classified as bronchopulmonary (eg, dyspnea, cough) and esophageal (eg, esophagitis, dysphagia)

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase electronic databases up to 01/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- nicht durchgeführt
- Heterogenitätsanalyse: I^2 and Cochran's Q statistic

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs with 604 randomized patients

Charakteristika der Population:

- TRT and non-TRT groups were well balanced across available baseline covariates
- Good performance status was present in 90% of patients receiving TRT and 92% without TRT

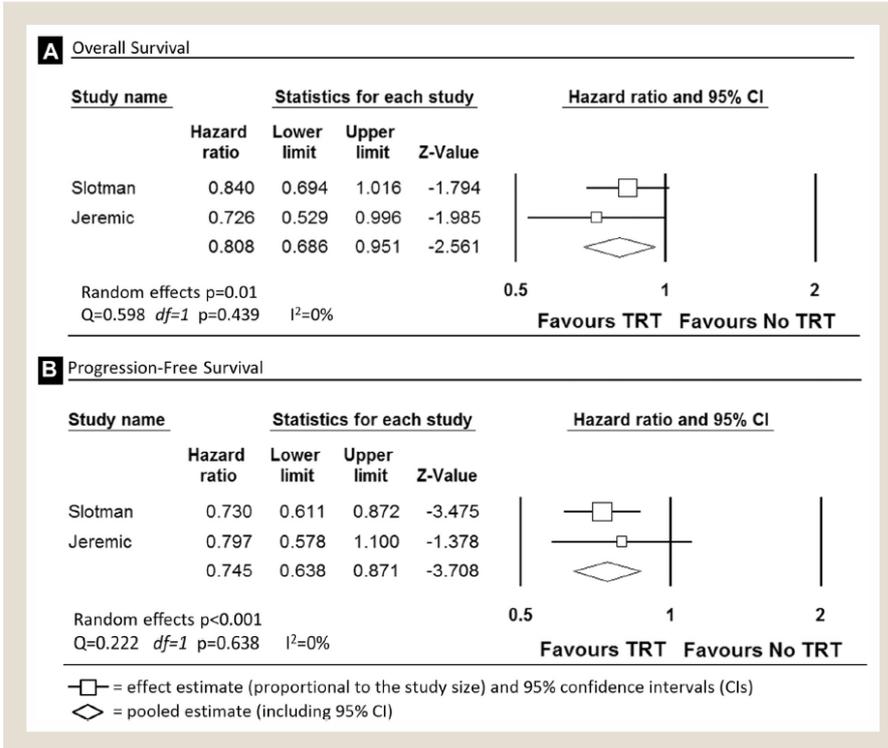
Qualität der Studien:

- N.a.

Studienergebnisse:

- OS and PFS

Figure 2 Meta-Analysis of Impact of Thoracic Radiotherapy (TRT) on (A) Overall Survival and (B) Progression-Free Survival



- Toxicity

- no difference in rates of grade 3 or higher bronchopulmonary toxicity between TRT and non-TRT groups
- Rates of grade 3 or higher esophageal toxicity did differ by treatment arm, and were 6.6% (n=20) in the TRT group and 0 in the non-TRT group ($P < .001$).
- Esophageal toxicity varied based on TRT prescription, with 27% grade 3 or higher toxicity in the trial delivering 54 Gy with low-dose etoposide-platinum versus 2% grade 3 or higher toxicity with 30 Gy TRT alone.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review with meta-analysis of 2 randomized trials indicates that TRT improves overall survival and progression-free survival in patients with extensive stage SCLC, with a small incremental risk of esophageal toxicity.

Kommentare zum Review

Es wurde keine Qualitätsbewertung der Studien vorgenommen.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [6].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) et al., 2018 [5].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Leitlinie adressiert die Versorgung aller Patienten mit einem Lungenkarzinom sowie darüber hinaus die Versorgung bzgl. Früherkennung von Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Diese S3-Leitlinie ist maximal bis 2022 oder bis zur nächsten Aktualisierung gültig.
- Neuerungen in der aktuellen LL: u.a. Therapien des Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie, palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom)
- formalen Konsensusverfahrens.: durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen.
- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- Da die relevanten Empfehlungen aus dem Jahr 2010 stammen, waren sie nicht Gegenstand der aktualisierten Recherche aus dem Jahr 2014

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence

GoR

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

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

Tabelle 7: Konsensusstärke

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

Sonstige methodische Hinweise

- Da im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 nicht die komplette Leitlinie aktualisiert werden konnte, sondern lediglich priorisierte Kapitel enthält diese Leitlinienversion zwei verschiedene Graduierungsschemata.
- Bei den Empfehlungen der Version 2010 kam das im Anhang aufgeführte Schema zur Anwendung. Hierbei werden vier Empfehlungsgrade (A-D) unterschieden.
- Alle, für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010

9.6. Behandlung des Stadiums M1 (extensive disease)

Wahl der Chemotherapiemedikamente

Empfehlungsgrad A	Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom sollen primär eine Chemotherapie erhalten (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A). Die am häufigsten eingesetzte Kombination besteht aus den Medikamenten Platin und Etoposid. Carboplatin wird gegenüber Cisplatin aufgrund der besseren Verträglichkeit präferiert (Evidenzgrad 1b).
---------------------------------	--

Hintergrund

In randomisierten Phase-III-Studien ist die Wirksamkeit der etablierten Behandlungsprotokolle bei Patienten mit Fernmetastasierung gleichwertig, so dass kein explizit überlegenes Regime nachgewiesen werden konnte. Die Wahl der Chemotherapiekombination sollte sich daher am Allgemeinzustand und den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren.

Das Standardtherapieprotokoll im metastasierten Tumorstadium stellt die Kombination aus einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin) plus Etoposid dar. Cisplatin und Carboplatin können bei Fernmetastasierung als gleich wirksam angesehen werden. Die deutsche Studie von Wolf et al. 1991 [993] zeigte bei Patienten mit fernmetastasierter Erkrankung gleiche Ansprechraten und Überlebenszeiten für Cisplatin und Carboplatin jeweils in Kombination mit Etoposid (Evidenzgrad 1b), eine griechische Skarlos et al. 1994 [1017] und eine skandinavische Untersuchung Lassen et al. 1996 [1018] konnten ebenfalls keine Unterschiede feststellen (Evidenzgrad 1b). Die Carboplatin-Gabe ist mit der niedrigeren Nebenwirkungsrate und der einfacheren Applikationsweise verbunden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

Cis- oder Carboplatin-haltige Protokolle sind anthrazyklinhaltigen Regimen wie ACO (CAV) oder ACE (CDE) im metastasierten Stadium nicht signifikant überlegen ([1016], [1083], [1084], [1085], [1086]) (Evidenzgrad 1b). Der Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle bleibt daher auch in der first line gerechtfertigt. Bei Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle sind insbesondere cardiale und hepatische Risikofaktoren zu beachten. Ebenso sollte in jedem Falle eine simultane mediastinale oder eine großvolumige symptomatische Bestrahlung von Fernmetastasen vermieden werden.

Kombinationen mit Einschluss neuerer Zytostatika der dritten Generation sind in einigen randomisierten Phase-III-Studien gegen Standardregime verglichen worden. Die Zugabe von Paclitaxel zum Standard-PE-Regime verbesserte die Überlebenszeit der Patienten nicht. In einer Studie der CALBG [1087] wurden insgesamt 587 Patienten mit extensive disease auf eine Therapie entweder nach dem PE-Schema oder aber auf PE plus Paclitaxel randomisiert. Die Ergebnisse waren ohne jeden Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (Evidenzgrad 1b).

Bei Verwendung der Dreifachkombination Carboplatin/Etoposid/Vincristin (CEV) war der Austausch von Vincristin gegen Paclitaxel mit einer Verbesserung der Ergebnisse verbunden. In diese Studie von Reck et al. 2003 [1088] wurden 303 Patienten mit Limited disease und 303 Patienten mit Extensive disease aufgenommen. Die mediane Überlebenszeit betrug für das Gesamtkollektiv 12,7 Monate für TEC und 11,7 Monate für CEV und die Drei-jahresüberlebensraten 9 % für CEV und 17 % für TEC (Evidenzgrad 1b).

Die Kombination Carboplatin / Paclitaxel wurde in der Studie von Baka et al. 2006 [1089] gegen ein CAV Regimen verglichen. Hier wurden insgesamt 219 Patienten mit extensive disease oder limited disease mit schlechtem Prognosescore aufgenommen. Die medianen Überlebenszeiten betragen für CAV 3 Monate und für Carbo / Paclitaxel 5 Monate, das Einjahresüberleben 6 % versus 13 %. Der Unterschied im Überleben zwischen den beiden Armen war statistisch signifikant. Allerdings sind die Therapieergebnisse für den CAV-Arm vergleichsweise ungewöhnlich ungünstig (Evidenzgrad 1b).

Irinotecan in Kombination mit Cisplatin war in der Studie von Noda et al. 2002 [1090] dem Standard-PE-Schema bei insgesamt 154 Patienten überlegen mit medianen Überlebenszeiten von 12,8 Monaten vs. 9,4 Monaten und 1-Jahresüberlebensraten von 58 % vs. 38 %. Aufgrund dieses hochsignifikanten Therapieergebnisses in der Zwischenanalyse erfolgte ein vorzeitiger Studienabbruch. Ebenfalls einen Vorteil für eine Irinotecanhaltige Chemotherapie gegenüber einem

Standardregimen wurde in der Studie von Hermes et al 2007 beschrieben. Hier wurde Carboplatin plus Irinotecan gegen Carboplatin plus Etoposid mit vorwiegend oraler Applikation getestet. Zudem waren die Dosierung in einem niedrigen Bereich angesiedelt.

In der Bestätigungsstudie von Hanna et al. 2006 [1091] wurden bei 336 Patienten keine Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten (9,3 versus 10,2 Monaten) und Einjahresüberlebensraten (35,4 % versus 36,7 %) gesehen (Evidenzgrad 1b). Auch die Studie der SWOG [1092] konnte keinerlei Vorteil für die irinotecanhaltige Therapie nachweisen. Insgesamt wurden 671 Patienten in die Studie aufgenommen und nach Allgemeinzustand, Anzahl der Metastasenlokalisationen, LDH und Gewichtsverlust stratifiziert. Das Therapieregime entsprach exakt den in der Studie von Noda et al. eingesetzten Dosierungen. Die Remissionsraten betragen 60 % für IP und 57 % für EP. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei 5,7 Monaten versus 5,2 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 9,9 Monaten versus 9,1 Monaten. Alle diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Das Einjahresüberleben betrug 41 % versus 34 % (Evidenzgrad 1b).

Die Kombination orales Topotecan/Cisplatin ist von Eckardt et al. 2006 [1093] in einer großen Studie mit Cisplatin/Etoposid verglichen worden. Bei insgesamt 859 Patienten betragen die medianen Überlebenszeiten 39 versus 40 Wochen und das Einjahresüberleben 31 % in beiden Armen (Evidenzgrad 1b). Auch die Studie von Heigener et al. 2008 [1094] konnte für den Vergleich Cisplatin/i.v. Topotecan vs. Cisplatin/Etoposid keinen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen. Hier betragen die Dosierungen für Cisplatin in beiden Armen 75 mg/m² an Tag 1, Etoposid wurde in einer Dosis von 100mg Tag 1 – 3 im Arm A und Topotecan in einer Dosis von 1,0 mg/m² Tag 1 bis 5 im Arm B appliziert. Bei auswertbaren 680 Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 10,3 Monate im Topotecan-Arm versus 9,4 Monate im Etoposid-Arm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Das Einjahresüberleben betrug 36 % versus 40 % mit ebenfalls keinem signifikanten Vorteil. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 6 versus 7 Monate und war statistisch signifikant verbessert im Topotecan-Arm. Bezüglich des Tumoransprechens zeigte sich eine 10 %ige Erhöhung durch das Topotecan mit 46 % versus 56 %. (Evidenzgrad 1b). Die topotecanhaltige Therapie war mit einer deutlich höheren Rate an Neutropenie und Thrombozytopenie vergesellschaftet.

Die Kombination Carboplatin/Gemcitabine besitzt ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber dem PE Protokoll [1095], [1096]. Eine randomisierte Studie im Vergleich zum Standard Cisplatin/Etoposid wurde James et al. 2002 [1097] vorgestellt. Bei 241 eingeschlossenen Patienten wurden vergleichbare Remissionsraten (58 % vs 62 %) und mediane Überlebenszeiten (8,1 vs. 8,2 Monate) beobachtet (Evidenzgrad 1b).

Die Substanz Pemetrexed kann Etoposid in der Therapie nicht ersetzen. In der GALES Studie von Socinski et al. 2008 wurde Carboplatin AUC5 Tag 1 und Pemetrexed 500mg/m² Tag 1 alle drei Wochen gegen Carboplatin AUC5 Tag 1 und Etoposid 100mg/m² Tag 1 bis 3 alle drei Wochen verglichen. Die Studie wurde nach einem non-inferiordesign ausgelegt und war ursprünglich auf eine Gesamtzahl von 1820 Patienten projektiert. Eine Zwischenanalyse war nach 733 auswertbaren Patienten vorgesehen. Diese zeigte eine deutlich unterlegene progressionsfreie Überlebenszeit für Pemetrexed/ Carboplatin mit einem mittleren Wert von 3,7 Monaten im Vergleich zu 5,3 Monaten für Carboplatin/Etoposid mit einer hazard ratio von 1,79 und einem p-Wert von < 0,0001. Auch das Gesamtüberleben war in der vorläufigen Auswertung signifikant ungünstiger mit 7,3 versus 9,6 Monaten (Evidenzgrad 1b).

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Paclitaxel, Irinotecan, Topotecan und auch Gemcitabin jeweils in Kombination mit einem Platinderivat Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit bei kleinzelligem Karzinom sind und als alternative Behandlungsprotokolle für die Erstlinientherapie in Betracht kommen. Ein überzeugender Vorteil einer dieser neuen Kombinationen im Vergleich zum Standard-PE-Schema konnte jedoch bisher nicht beobachtet werden.

993. Wolf, M., et al., Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small-cell lung cancer: a German multicenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol*, 1991. 9: p. 614-624.

1016. Fukuoka, M., et al., Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl.Cancer Inst.*, 1991. 83(12): p. 855-861.

1017. Skarlos, D.V., et al., Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*, 1994. 5(7): p. 601-607.

1018. Lassen, U., et al., Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. *Ann Oncol*, 1996. 7(4): p. 365-371.

1083. Roth, B.J., et al., Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 1992. 10(2): p. 282-291.

1084. Postmus, P.E., et al., Comparison of two carboplatin-containing regimens with standard chemotherapy for small cell lung cancer in a randomised phase II study. The EORTC Lung Cancer Cooperative group. *Eur.J.Cancer*, 1992. 28(1): p. 96-100.

1085. Urban, T., et al., The addition of cisplatin to cyclophosphamide-doxorubicin-etoposide combination chemotherapy in the treatment of patients with small cell lung carcinoma: A randomized study of 457 patients. "Petites Cellules" Group. *Cancer*, 1999. 86(11): p. 2238-2245.

1086. Veronesi, A., et al., Cisplatin and etoposide versus cyclophosphamide, epirubicin and vincristine in small cell lung cancer: a randomised study. *Eur.J.Cancer*, 1994. 30A(10): p. 1474-1478.

1087. Niell, H.B., et al., Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(16): p. 3752-3759.

1088. Reck, M., et al., Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2003. 95(15): p. 1118-1127.

1089. Baka, S., et al., Randomized phase III study of carboplatin and paclitaxel versus vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in intermediate and poor prognosis small cell lung cancer. *ASCO*, 2006: p. abs. 7059.

1090. Noda, K., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.*, 2002. 346(2): p. 85-91.
1091. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2038-2043.
1092. Natale, R.B., et al., A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated extensive stage small cell lung cancer. *ASCO*, 2008: p. abs. 7512.
1093. Eckardt, J.R., et al., Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2044-2051.
1094. Heigener, D.F., et al., Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomised phase III trial. *ASCO*, 2008: p. abs. 7513.
1095. Steele, J.P., Gemcitabine/carboplatin versus cisplatin/etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer: a phase III randomized trial with quality-of-life evaluation. *Semin.Oncol.*, 2001. 28(3 Suppl 10): p. 15-18.
1096. de Marinis, F., et al., A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer*, 2005. 103(4): p. 772-779.
1097. James, L.E., et al., A phase III randomised comparison of gemcitabine/carboplatin (GC) with cisplatin/etoposide (PE) in patients with poor prognosis small cell lung cancer (SCLC). *ASCO*, 2002: p. abs. 1170.

Multidrug Protokolle

Empfehlungsgrad

B

Multidrug Protokolle scheinen in erster Linie für ausgewählte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Alternative zum Standard Platin/Etoposid Protokoll darzustellen (Evidenzgrad 1b).

Hintergrund

Mehrere Phase-III-Studien konnten einen begrenzten Überlebensvorteil durch Addition einer dritten bzw. vierten Substanz zu einem Standardprotokoll nachweisen. Bereits die ältere Studie von Hirsch et al 1987 [1098] konnte einen Vorteil für die Addition von Etoposid als viertes Medikament zu einer Dreifachkombination zeigen (Evidenzgrad 1b). Die ebenfalls ältere Studie von Hong et al 1989 [1099] hatte einen Vorteil für die Dreifachkombination Cyclophosphamid plus Etoposid plus Vincristin gegen eine Zweifachkombination bestehend aus Cyclophosphamid und Vincristin gesehen (Evidenzgrad 1b). Auch die Hinzunahme von Etoposid zu dem üblichen ACO-Schema [1100] (Evidenzgrad 1b), sowie die Addition von Ifosfamid zum PE-Schema [1101] (Evidenzgrad 1b) führten zu einer Verbesserung der Ergebnisse. In einer neueren französischen Studie [1102] wurde durch die Addition von Cyclophosphamid und Adriamycin zum PE-Protokoll (Evidenzgrad 1b) eine deutliche Verbesserung der Überlebens beobachtet. Diese Studie zeigte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 9,3 auf 10,5 Monate im 4fach-Kombinationsarm. Dieser Überlebensvorteil wurde jedoch mit einer erheblichen Toxizität erkauft. Die Leukopenie-rate Grad III-IV lag bei 99 % und die Thrombopenierate Grad III-IV bei 78 %, weiterhin benötigten 68 % aller Patienten eine intravenöse Antibiotikatherapie. Im intensivierten Therapie-arm lag die therapiebedingte Todesrate bei 9 %. Die 2-Jahres-Überlebensraten betragen 2 % vs. 8 % zugunsten des multidrug Regimes. Es wurde aber wie üblich bei metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinomen nahezu kein Langzeitüberleben beobachtet.

Multidrug-Regime erhöhen die Remissionsrate und verlängern die mittlere Überlebenszeit um den Preis einer deutlich gesteigerten Toxizität. Ein kurativer Therapieanspruch ist hiermit jedoch auch nicht gegeben.

1098. Hirsch, F.R., et al., The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 1987. 5(4): p. 585-591.
1099. Hong, W.K., et al., Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 1989. 7(4): p. 450-456.
1100. Jackson, D.V., Jr., et al., Improvement of long-term survival in extensive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1988. 6(7): p. 1161-1169.
1101. Loehrer, P.J., Sr., et al., Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J.Clin.Oncol.*, 1995. 13(10): p. 2594-2599.
1102. Pujol, J.L., et al., Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2001. 93(4): p. 300-308.

Strahlentherapeutische Indikationen bei fernmetastasierten Patienten.

<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Therapieverlauf bestrahlt werden. Bei symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen, bei asymptomatischer Hirnmetastasierung ist ein frühzeitiger Bestrahlungsbeginn anzustreben (Evidenzgrad 1b).</p> <p>Bei Verwendung eines Standard Platin/Etoposid Protokolls kann die Bestrahlung parallel zur Gabe einer Chemotherapie erfolgen.</p>
--	--

Hintergrund

Konsolidierende Primärtumorbestrahlung

Bei Patienten mit sehr guter Teil- oder Vollremission der Fernmetastasierung deuten die Ergebnisse von Jeremic et al. 1999 [1120] darauf hin, dass die konsolidierende Primärtumorbestrahlung die Überlebenszeit verlängern könnte (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

Symptomorientierte palliative Bestrahlung:

Bei unzureichender lokaler Tumorkontrolle durch die alleinige Chemotherapie, chemotherapieresistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Kompletatektase oder nicht beherrschbarer Tumordinfiltration in lungenangrenzende Organe ist die Indikation zur palliativen Strahlentherapie zu prüfen. Entsprechend ist bei schmerzhaften oder komplikationsdrohenden Knochen- oder Organmetastasen zu verfahren. Die Strahlentherapie hat hier ein ausschließlich palliatives schmerzlinderndes und komplikationsverhinderndes Ziel und wird nicht primär zum Zwecke der Überlebenszeitverlängerung eingesetzt (Empfehlungsgrad A).

Bestrahlung bei nachweisbarer cerebraler Metastasierung:

Bei Patienten mit primär vorhandener Hirnmetastasierung werden durch alleinige Chemotherapie extracerebral deutlich höhere Remissionsraten als intracerebral erreicht [1121] (Evidenzgrad 2b). Auch primär asymptomatische Patienten mit cerebraler Metastasierung werden zum Großteil unter alleiniger Chemotherapie im Behandlungsverlauf symptomatisch [1122] (Evidenzgrad 2b).

In der EORTC-Studie von Postmus et al. 2000 [1123] wurde bei Patienten mit einer zerebralen Metastasierung eine alleinige Chemotherapie gegen eine Bestrahlung mit gleichzeitiger Chemotherapie verglichen. Bei 120 Patienten wurde als Chemotherapie in beiden Armen Teniposid 120mg/m² Tag 1, 3 und 5 eingesetzt. Im Bestrahlungsarm erfolgte eine Schädelbestrahlung mit 30 Gy. Das Ansprechen betrug nach alleiniger Chemotherapie 21 % mit 8 % kompletten Remissionen und nach kombinierter Strahlentherapie 57 % mit 30 % kompletten Remissionen. Auf die mediane Überlebenszeit der Patienten hatte die Bestrahlung nur einen geringen Einfluss (3,2 vs 3,5 Monate). Es zeigte sich jedoch eine deutliche Erhöhung der Rate der Patienten, die 6 bzw. 12 Monate überlebten. Die Studie hat somit einen Vorteil für eine zusätzliche Strahlentherapie erbracht (Evidenzgrad 1b)

1120. Jeremic, B., et al., Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J.Clin.Oncol.*, 1999. 17(7): p. 2092-2099.

1121. Kristensen, C.A., P.E. Kristjansen, and H.H. Hansen, Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J.Clin.Oncol.*, 1992. 10(9): p. 1498-1502.

1122. Seute, T., et al., Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2079-2083.

1123. Postmus, P.E., et al., Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J.Clin.Oncol.*, 2000. 18(19): p. 3400-3408.

Prophylaktische Schädelbestrahlung

<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie sollen eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b).</p>
--	---

Hintergrund

Bei Patienten mit Teil- oder Vollremission nach erfolgter Chemotherapie verlängert die zusätzliche Schädelbestrahlung die Überlebenszeit und erhöht die 1- Jahres-Überlebensrate auch in der Patientengruppe mit primärer Fernmetastasierung. Belegt wurde dies durch die EORTC Studie von Slotman et al. [1124], [1125], die insgesamt 283 auswertbare Patienten aufgenommen hatte. Diese hatten unter einer initialen Chemotherapie über 4-6 Zyklen mit einer partiellen oder kompletten Remission angesprochen. Anschließend erfolgte eine Randomisation auf eine prophylaktische Schädelbestrahlung oder

keine. Die Rate der symptomatischen Hirnmetastasierung betrug nach einem Jahr in der bestrahlten Gruppe knapp 15 % im Vergleich zu 40 % bei nicht durchgeführter RT, die 1-Jahres-Überlebensraten betragen 27 % vs. 13 % für bestrahlte versus nicht bestrahlte Patienten (Evidenzgrad 1b). Der deutliche Überlebensvorteil könnte auch dadurch erklärt werden, dass die prophylaktische Schädelbestrahlung die Rate der Hirnmetastasierung erheblich reduziert und Patienten mit extracerebraler Progression von einer effektiven Zweitlinientherapie stärker profitieren könnten.

1124. Slotman, B., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N.Engl.J.Med., 2007. 357(7): p. 664-672.

1125. Slotman, B.J., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. J.Clin.Oncol., 2009. 27(1): p. 78-84.

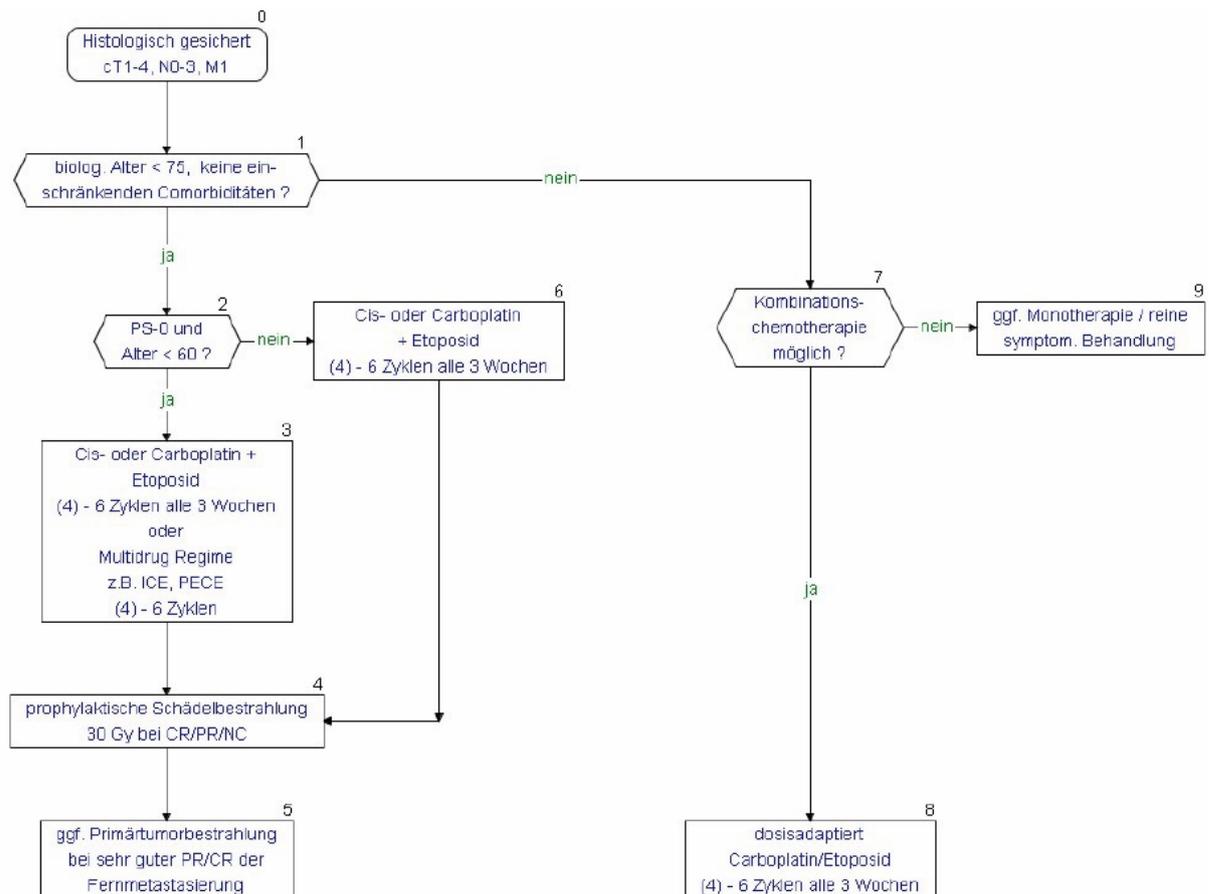


Abbildung 1: Algorithmus der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium der Fernmetastasierung M1 (Extensive disease)

Zusammenfassung und Wertung

Patienten mit nichtbestrahlungsfähiger Tumorausbreitung sollten primär eine systemische Chemotherapie über in der Regel 6 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen erhalten. Eine kürzere Behandlungsdauer erscheint dann gerechtfertigt, wenn der Patient offensichtlich von einer weiteren Fortsetzung der Therapie nicht mehr profitiert. Standardtherapieprotokolle sind Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/ Etoposid. Die Dosierungen pro Zyklus sollten für Cis-platin 80 mg/m² und für Carboplatin AUC 5 nicht unterschreiten. Etoposid sollte an 3 aufeinander folgenden Tagen in einer kumulativen Gesamtdosis von zumindest 300 mg/m² eingesetzt werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

Eine Therapiealternative stellen anthrazyklinhaltige Regime wie ACO oder ACE dar. Ebenso vergleichbar wirksam sind Kombinationen aus Cis- oder Carboplatin plus Topoisomerase-I-

Inhibitoren (Topotecan bzw. Irinotecan), Paclitaxel oder Gemcitabin (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).

Patienten mit Remission sollen im Anschluss an die Chemotherapie eine zusätzliche Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Bei sehr guter Remission der Fernmetastasierung ist ebenfalls eine Primärtumorbestrahlung indiziert (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Behandlungsverlauf eine Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Die weiteren strahlentherapeutischen Indikationen ergeben sich symptomorientiert.

Therapie der älteren Patienten

Aspekte der Chemotherapie

Empfehlungsgrad

B

Bei Patienten im Alter über 70 Jahren muss sich die Auswahl der Chemotherapieprotokolle an den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren. Insbesondere die Gabe der Substanz Cisplatin sollte nur bei ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand erfolgen. Ebenso sind bei der Gabe von anthrazyklinhaltigen Schemata die besonderen cardialen und hepatische Risikofaktoren zu beachten. Bei grundsätzlich vorhandener Behandlungsfähigkeit stellt die Kombination Carboplatin/Etoposid für ältere Patienten das am besten geprüfte Regime und damit die Therapie der ersten Wahl dar (Evidenzgrad 2b).

Hintergrund

Bisher liegen nur wenige Studien zur Chemotherapiewirksamkeit explizit bei älteren Patienten vor [1126], [1127]. Diese belegen, dass insbesondere die Kombination Carboplatin/Etoposid auch bei älteren Patienten eine hohe Effektivität mit tolerablen Nebenwirkungen besitzt (Evidenzgrad 2 b). Auch in der Phase-II-Studie von Quoix et al. (2001) mit Einsatz der Kombination Etoposid und Carboplatin wurden bei 38 Patienten mit einem medianen Alter von 76 (70-88) Jahren eine Remissionsrate von 76 %, eine mediane Überlebenszeit von 237 Tage und ein 1-Jahres-Überleben von 26 % erreicht.

Die japanische Untersuchung von Okamoto et al. 2005 [1128] hat Carboplatin/Etoposid gegen ein auf drei Tage gesplittetes Cisplatin in Kombination mit Etoposid geprüft. Eingeschlossen wurden insgesamt 220 überwiegend ältere Patienten mit extensive disease. Carboplatin wurde in einer Dosis von AUC5 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² Tag 1-3 gegeben. Cisplatingabe erfolgte mit 25 mg/m² Tag 1-3 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² an den gleichen Tagen. Die Auswertung der Studie zeigte keinerlei Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Remissionsrate lag bei 73 %, das mittlere Überleben bei 10,6 versus 9,8 Monaten und das Einjahresüberleben bei 41 versus 35 %. Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/Etoposid scheinen somit auch bei älteren Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit zu besitzen. Bei Cisplatin/Etoposid ist die Nebenwirkungsrate offenbar durch Aufteilen der Cisplatinosis zu senken (Evidenzgrad 1b)

1126. Neubauer, M., et al., Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. J.Clin.Oncol., 2004. 22(10): p. 1872-1877.

1127. Ardizzoni, A., et al., Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis—a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study (Comment to Ardizzoni A, J Clin Oncol 20 (19): 3947-3955). J.Clin.Oncol., 2005. 23(3): p. 569-575.

1128. Okamoto, H., et al., Randomized phase III trial of carboplatin(C) plus etoposide (E) vs. split doses of cisplatin (P) plus etoposide (E) in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG9702. Proc.ASCO, 2005: p. abs. 7003.

Aspekte der Bestrahlung

Empfehlungsgrad B	Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendarische Alter zu sein. In einem Alter zwischen 70 und 75 Jahren ist auch die Durchführung einer simultanen Chemostrahlentherapie bei sehr gutem Allgemeinzustand möglich mit Ergebnissen, die denen der jüngeren Patienten vergleichbar sind. In diesem Alter sollte daher ein simultanes Vorgehen erwogen werden (Evidenzgrad 1b).
Empfehlungsgrad C	Im Alter über 75 Jahren liegen zur simultanen Chemo-Strahlentherapie keine Daten vor. Aufgrund der erhöhten Toxizität sollte bei diesen Patienten auf ein simultanes Vorgehen verzichtet werden. Hier kann eine konsolidierende Primärtumorbestrahlung bei gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten erwogen werden (Evidenzgrad 3b)
Empfehlungsgrad C	Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbestrahlung entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C). Zerebro-vaskuläre Begleitrisiken der Patienten sollten hierbei adäquate Beachtung finden. (Evidenzgrad 3b).

Hinweis der FBMed: Der Hintergrund zu „Aspekte der Bestrahlung“ bei älteren Menschen bezieht sich auf Patienten mit Limited Disease und wird hier nicht dargestellt.

Erhaltungstherapie

Chemotherapie

Empfehlungsgrad A	Insgesamt kann der Stellenwert einer Erhaltungstherapie trotz einer positiven Metaanalyse als nicht gesichert betrachtet und damit ihr routinemäßiger Einsatz nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b)
-----------------------------	---

Hintergrund

Erhaltungstherapien mit Fortsetzung der Erstlinienchemotherapie über den 5.-6. Zyklus hinaus bis zur Gabe von 12 Behandlungszyklen sind in mehreren Untersuchungen prospektiv randomisiert geprüft worden. Diese Studien konnten in der Summe eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, jedoch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachweisen [1031], [1130], [1131], [1132], [1133], [1134] (Evidenzgrad 1b).

Weitere Studien haben von der Erstlinienchemotherapie differente Substanzen in der Erhaltungstherapie eingesetzt. In einer Studie konnte ein Überlebensvorteil durch eine Etoposid-Erhaltungstherapie nach platinhaltiger Vortherapie beobachtet werden [1028] (Evidenzgrad 1b). Andere Studien hingegen haben keine signifikanten Vorteile gesehen, so auch eine Untersuchung zur Topotecanerhaltung nach PE Chemotherapie [1135] (Evidenzgrad 1b).

Eine Metaanalyse von Bozcuk et al 2005 [1136] hat 14 randomisierte Studien mit insgesamt 2550 Patienten eingeschlossen. Methodisch beruhte die Analyse nicht auf individuellen Patientendaten. Die Metaanalyse zeigte für den Erhaltungstherapieansatz eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Es wurde eine Erhöhung der Ein- und Zweijahresüberlebensrate von 9 % bzw. 4 % beschrieben. Eine Erhöhung der Langzeitüberlebensraten ist jedoch durch die Erhaltungstherapie nicht zu erreichen.

1098. Hirsch, F.R., et al., The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 1987. 5(4): p. 585-591.

1099. Hong, W.K., et al., Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 1989. 7(4): p. 450-456.

Biologische Substanzen

Empfehlungsgrad

A

Eine Erhaltungstherapie mit biologischen oder molekular-gezielten Substanzen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b).

Hinweis der FB-Med: Da es sich bei allen, im Hintergrund dieser Empfehlung befindlichen Therapien um im Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel handelt, wird an dieser Stelle auf die detaillierte Darstellung des Hintergrundes verzichtet.

Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [2].

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Which patients with SCLC benefit from prophylactic cranial irradiation?

What is the optimal chemotherapy regimen and duration of therapy in extensive stage small cell lung cancer in the first-line setting?

What is the optimal dose and fractionation schedule of prophylactic cranial irradiation in patients with extensive stage SCLC?

Is there a role for thoracic radiotherapy in patients with extensive stage SCLC?

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
 1. Develop a structured clinical question in PICO format
 2. Search for existing relevant guidelines and SR answering the clinical question
 3. Perform systematic review process (systematic review protocol and systematic literature search strategy for each PICO question; Body evidence table of all included literature)
 4. Summarise the relevant data
 5. Assess the body of evidence and formulate recommendations
 6. 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.
- Keine formalen Konsentierungsprozesse

Radiotherapy

Which patients with SCLC benefit from prophylactic cranial irradiation?

Recommendation	Grade
<p>Patients with limited stage and a complete response to initial therapy, and patients with extensive stage and any response to initial therapy should be offered prophylactic cranial irradiation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>

Practice points:

Although there is no high level data to directly support the practice of prophylactic cranial irradiation in SCLC limited stage patients who achieve a partial response to initial therapy, the benefits of such practice may be inferred from randomised data in SCLC extensive stage patients. Prophylactic cranial irradiation may therefore be considered for patients with limited stage SCLC who are partial responders to initial therapy. Last reviewed December 2015 It is appropriate to obtain a brain CT scan before embarking on prophylactic cranial irradiation, to exclude pre-existing brain metastases. If brain metastases are detected then a palliative rather than prophylactic dose of whole brain radiotherapy may be delivered.

Chemotherapy

What is the optimal chemotherapy regimen and duration of therapy in extensive stage small cell lung cancer in the first line setting?

Recommendation	Grade
<p>The platinum etoposide regimen is recommended as the first-line therapy for patients with extensive stage small cell lung cancer. Irinotecan-platinum may be an alternative in selected patients.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>B</p>

Practice point

It is advisable to consider the platinum etoposide regimen as first-line therapy in patients with extensive stage small cell lung cancer, treatment should continue for at least four to six cycles. Maintenance therapy provides no additional benefit.

Evidence summary	Level	References
The platinum etoposide combination is still considered as the standard first-line regimen. Last reviewed December 2015	II	[1], [3], [4], [5], [6]
Irinotecan combined with platinum may be as efficacious as platinum etoposide in specific populations but with differing toxicity profiles. Last reviewed December 2015	I, II	[13], [14], [9], [10], [11], [12]
The utility of triplet combinations have provided no additional benefit. Last reviewed December 2015	II	[15], [16]
The use of maintenance or consolidation therapy after initial response to first-line therapy has not been shown to be of added benefit. Last reviewed December 2015	II	[18], [19], [20]

1. Ettinger DS, Finkelstein DM, Ritch PS, Lincoln ST, Blum RH, Eastern Cooperative Oncology Group. Study of either ifosfamide or teniposide compared to a standard chemotherapy for extensive disease small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group randomized study (E1588). *Lung Cancer* 2002 Sep;37(3):311-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234701>.
2. Shi Y, Hu Y, Hu X, Li X, Lin L, Han X. Cisplatin combined with irinotecan or etoposide for untreated extensive-stage small cell lung cancer: A multicenter randomized controlled clinical trial. *Thorac Cancer* 2015 Nov;6(6):785-91 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26557919>.
3. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, Tomova A, Tzekova V, Crofts TE, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2044-51 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648504>.
4. Schmittl A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011 Aug;22(8):1798-804 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266516>.
5. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002 Dec 15;20(24):4665-72 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488411>.
6. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4787-92 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19720897](http://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19720897).
9. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2038-43 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/16648503](http://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/16648503).
10. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009 May 20;27(15):2530-5 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19349543](http://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19349543).
11. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, Gorbunova V, Moiseyenko V, Zhang X, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 2010 Sep;21(9):1810-6 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231298>.
12. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008 Sep 10;26(26):4261-7 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779613>.
13. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang L, Huang R, Chu Z, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010 Jun;5(6):867-73 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20521354>.

14. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2010 Dec;5(12):1986-93 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978445>.
15. Greco FA, Thompson DS, Morrissey LH, Erland JB, Burris HA 3rd, Spigel DR, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus paclitaxel/topotecan for extensive-stage small cell lung cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network randomized, prospective phase II trial. *Oncologist* 2005 Oct;10(9):728-33 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249353>.
16. Leyvraz S, Pampallona S, Martinelli G, Ploner F, Perey L, Aversa S, et al. A threefold dose intensity treatment with ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with small cell lung cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Apr 16;100(8):533-41 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398095>.
18. Han JY, Kim HT, Lim KY, Yoon SJ, Lee DH, Lee JS. Randomized phase II study of maintenance irinotecan therapy versus observation following induction chemotherapy with irinotecan and cisplatin in extensive disease small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008 Sep;3(9):1039-45 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758308>.
19. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr, Ansari R, Jung SH, Lane K, et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol* 2002 Jan;13(1):95-102 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11863118>.
20. Lee SM, Woll PJ, Rudd R, Ferry D, O'Brien M, Middleton G, et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009 Aug 5;101(15):1049-57 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19608997](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608997)

Radiotherapy

What is the optimal dose and fractionation schedule of prophylactic cranial irradiation in patients with extensive stage SCLC?

Recommendation	Grade
<p>For patients with extensive stage small cell lung cancer who achieve a response to initial therapy, a range of prophylactic cranial irradiation dose schedules from 20Gy in 5 fractions to 30Gy in 10 fractions is reasonable.</p> <p>Last reviewed November 2015</p>	B

Practice point(s)

There is insufficient evidence to recommend a particular prophylactic cranial irradiation dose or fractionation schedule over any other. However, since extensive stage small cell lung cancer has a median survival of less than a year, a short fractionation schedule (20Gy in 5 fractions) is recommended for most patients.

Evidence summary	Level	References
<p>Prophylactic cranial radiotherapy schedules ranging from 20Gy in 5 fractions to 30Gy in 12 fractions reduce the incidence of brain metastases and improve survival in extensive stage SCLC patients who achieve a response to initial therapy.</p> <p>Last reviewed November 2015</p>	II	[2]
<p>Over this dose range, higher radiotherapy doses confer no survival advantage over lower ones</p> <p>Last reviewed November 2015</p>	I	[1]

1 Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission (review). Cochrane Database Syst Rev 2009 Jan

2 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2007 Aug 16;357(7):664-72

Is there a role for thoracic radiotherapy in patients with extensive stage SCLC?

Recommendation	Grade
<p>Strongly consider administering moderate dose consolidative chest radiotherapy (30 Gy in 10 fractions) to chemotherapy responders, especially those with residual disease in the thorax.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>B</p>

Practice point(s)

Chest radiotherapy was administered 6-7 weeks after chemotherapy and usually 1 week after completion of prophylactic cranial irradiation. Those patients with the heaviest extrathoracic metastatic burden and poor response to chemotherapy may be expected to benefit the least from thoracic radiotherapy. In addition, patients with no residual disease in the thorax after chemotherapy derived no benefit from consolidative thoracic radiotherapy in a post hoc analysis by Slotman et al.

Evidence summary	Level	References
<p>In ED SCLC patients responding to initial chemotherapy, moderate dose thoracic radiotherapy to 30Gy in 10 fractions improves overall survival at time points greater than 18 months with no severe acute or late toxic effects.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>II</p>	<p>[3], [1]</p>

1 Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol 1999 Jul;17(7):2092-9 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561263>.

3 Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2014 Sep Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230595>.

Rudin CM et al., 2015 [9].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

1. In patients with small-cell lung cancer (SCLC), what is the ability of positron emission tomography (PET) imaging to determine the stage of cancer?
2. In patients with limited-stage (LS) SCLC, how do the parameters of thoracic radiotherapy (TRT) affect survival?

3. In patients with extensive-stage (ES) SCLC, what is the survival after treatment with chemotherapy, including novel and targeted agents?

4. In elderly patients with SCLC, what are survival and toxicity after treatment with chemotherapy or radiation therapy?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The ACCP guideline on the treatment of SCLC was reviewed for developmental rigor by methodologists. An ASCO Endorsement Panel updated the literature search, reviewed the content, and considered additional recommendations.
- The ASCO Endorsement Panel determined that the recommendations from the ACCP guideline, published in 2013, are clear, thorough, and based on current scientific evidence. ASCO endorses the ACCP guideline on the treatment of SCLC, with the addition of qualifying statements.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2011-03/2015

LoE/GoR

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Sonstige methodische Hinweise

- Konsensusprozess nicht beschrieben
- Die Empfehlungen der ACCP Guideline wurden herangezogen und bei Vorliegen neuer Evidenz überarbeitet.

Empfehlungen

In patients with LS or ES SCLC who achieve a complete or partial response to initial therapy, prophylactic cranial irradiation [PCI] is recommended (grade 1B).

Remark: The regimen of 25 Gy in 10 daily fractions has the greatest supporting data for safety and efficacy. The panel notes that a recent Japanese study failed to demonstrate survival advantage with PCI in patients with ES SCLC. On publication of the mature data from this study, the recommendation for PCI in ES SCLC might be subject to revision.

In patients with ES SCLC who have completed chemotherapy and achieved a complete response outside the chest and complete or partial response in the chest, a course of consolidative TRT is suggested (grade 2C).

Further evaluation of this question is required before a treatment recommendation can be made.

In patients with either LS or ES SCLC, four to six cycles of platinum-based chemotherapy with either cisplatin or carboplatin plus either etoposide or irinotecan are recommended over other chemotherapy regimens (grade 1A).

Clinical trials in the United States and Europe have not demonstrated a benefit for the irinotecan regimen over that based on etoposide. In LS disease, four cycles is preferred.

In elderly patients with LS SCLC and good performance status (PS; Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0 to 2), treatment with platinum-based chemotherapy plus TRT is suggested, with close attention to management of treatment related toxicity (grade 2B).

In elderly patients with ES SCLC and good PS (ECOG 0 to 2), treatment with carboplatin-based chemotherapy is suggested (grade 2A).

SIGN, 2014 [10].

Management of lung cancer. A national guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The guideline covers all aspects of the management of patients with small cell lung cancer (SCLC) and nonsmall cell lung cancer (NSCLC), and provides information for discussion with patients and carers.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Prozess entsprechend 'SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook'
- This guideline was also reviewed in draft form by the following independent expert referees, who were asked to comment primarily on the comprehensiveness and accuracy of interpretation of the evidence base supporting the recommendations in the guideline.
- The guideline group addresses every comment made by an external reviewer, and must justify any disagreement with the reviewers' comments

Recherche/Suchzeitraum:

- 2005-2012 in Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library

LoE/GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Empfehlungen

7.3 Palliative thoracic radiotherapy in patients with symptomatic, locally advanced lung cancer

No RCTs specifically including patients with SCLC were identified, resulting in uncertainty regarding the effectiveness of palliative radiotherapy for this group of patients.

- A** Patients with thoracic symptoms and good performance status not suitable for radical radiotherapy should be considered for more fractionated, higher dose regimens of palliative radiotherapy, such as 39 Gy in 13 fractions.
- A** Patients with thoracic symptoms and poor performance status not suitable for radical radiotherapy should receive palliative radiotherapy.
- ✓ Patients with SCLC should be considered for palliative thoracic radiotherapy if they have significant chest symptoms and other treatments have been ineffective or are considered inappropriate.

7.6 PROPHYLACTIC CRANIAL IRRADIATION IN SCLC PATIENTS WITH EXTENSIVE DISEASE

Revised Patients with extensive disease who respond to initial SACT gain additional survival benefit from treatment with PCI.²¹⁰⁻²¹² PCI leads to a reduction in the rate of brain metastasis (RR 0.46, 95% CI 0.38 to 0.57) and a 16% reduction in mortality, even after adjustment for extent of initial disease.²¹⁰ PCI is, however, associated with an increase in adverse effects, longer duration of hair loss and fatigue, and a small but negative impact on functioning scales.²¹² 1⁺

A Prophylactic cranial irradiation should be offered to patients with extensive stage small cell lung cancer who have demonstrated a response to systemic anticancer therapy. Patients should be informed of the potential prolongation of treatment-related side effects (hair loss and fatigue) as well as decreased functioning scales to allow informed treatment decisions to be made.

7.7 PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC METASTASES

Many patients with lung cancer develop symptomatic metastases that can be treated using radiotherapy.

A systematic review and one RCT on palliative radiotherapy for bone metastases were identified.^{213,214} The RCTs were not restricted to patients with lung cancer, although a significant proportion of the patients did have lung cancer. The systematic review identified 11 trials involving 3,435 patients. There was no difference in overall or complete pain response rates between single fraction (usually 8 Gy) or multifraction radiotherapy, although patients treated with a single fraction had a significantly higher re-treatment rate and were at greater risk of developing a pathological fracture (3.0% v 1.6%). The remaining RCT is an interim analysis of single fraction versus multifraction radiotherapy in treating neuropathic bone pain and suggests radiotherapy may have a positive role to play in treating such pain. 1⁺

No RCTs investigating the role of radiotherapy on skin metastases were identified.

A Patients with lung cancer and symptomatic bone metastases should be treated with a single 8 Gy fraction of palliative radiotherapy.

✓ Patients with symptomatic skin metastases should be considered for palliative radiotherapy with single fractions of 8 Gy.

8.6 Systemic anticancer therapy for patients with SCLC

Extensive disease SCLC Patients with extensive disease SCLC are not curable and, in the UK, have a two year survival rate of less than 5%. Patients have a high objective response rate to SACT with useful symptomatic improvement.²⁴⁸ Careful patient selection is crucial to avoid unnecessary toxicity. Combination SACT has been shown to be less toxic and more effective than single agent treatment with oral etoposide.²⁴⁸

8.6.1 SYSTEMIC ANTICANCER THERAPY IN OLDER PATIENTS

When considering the suitability of a patient for SACT, age and poor performance status should be seen as separate factors. A systematic review of 168 studies and a review of 21 studies in SCLC concluded that standard SACT should not be denied on the basis of age alone.^{245, 249} Fit older patients should be offered combination SACT, as this has better survival rates than single agent SACT. The benefits of any kind of SACT for patients who are PS3 or 4 are unclear. 1⁺⁺

A Combination intravenous SACT should be considered for patients with SCLC over 70 years of age with performance status 0-2.

8.6.2 STANDARD REGIMENS

RCTs have shown that a platinum combination regimen results in improved survival when compared with anthracycline-based combinations in patients with SCLC.^{250, 251} A regimen based on platinum agents and etoposide has proven efficacy and is one of the most commonly prescribed treatments in limited and extensive disease SCLC.^{202, 252} 1⁺

A A regimen containing a platinum agent and etoposide is recommended for first line treatment of patients with SCLC.

8.6.7 MAINTENANCE

The evidence does not support the use of continued induction therapy, oral etoposide, interferon or matrix metalloproteinase inhibitors as maintenance treatment following response to first line SACT.²⁵⁶⁻²⁵⁸ | 1+

B Maintenance systemic anticancer therapy following first line treatment is not recommended.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2018) am 04.12.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Small Cell Lung Carcinoma"]
2	[mh "Carcinoma, Small Cell"] AND [mh "Lung Neoplasms"]
3	(sclc OR essclc OR esclc OR edsclc):ti,ab,kw
4	((small next cell) OR (oat next cell)):ti,ab,kw
5	(lung* OR bronch*):ti,ab,kw
6	(cancer* OR tum*r* or carcinom* OR neoplas* OR adenocarcinom*):ti,ab,kw
7	extensive:ti,ab,kw
8	{AND #4-#7}
9	OR #1-#3,#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date from Dec 2013 to Dec 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.12.2018

#	Suchfrage
1	Small Cell Lung Carcinoma[mh]
2	Carcinoma, Small Cell[mh] AND Lung, Neoplasms[mh]
3	sclc[tiab] OR esclc[tiab] OR e-sclc[tiab] OR essclc[tiab] OR es-sclc[tiab] OR edsclc[tiab] OR ed-sclc[tiab]
4	(small cell[tiab]) OR oat cell[tiab]
5	lung*[tiab] OR bronchial[tiab] OR bronchus[tiab] OR bronchi[tiab] OR bronchogenic[tiab]
6	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]
7	extensive[tiab]
8	#4 AND #5 AND #6 AND #7
9	#1 OR #2 OR #3 OR #8
10	(#9) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
11	((#10) AND ("2013/12/01"[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 06.12.2018

#	Suchfrage
1	Small Cell Lung Carcinoma[mh]
2	Carcinoma, Small Cell[mh] AND Lung, Neoplasms[mh]
3	sclc[tiab] OR esclc[tiab] OR e-sclc[tiab] OR essclc[tiab] OR es-sclc[tiab] OR edsclc[tiab] OR ed-sclc[tiab]
4	(small cell[tiab]) OR oat cell[tiab]
5	lung*[tiab] OR bronchial[tiab] OR bronchus[tiab] OR bronchi[tiab] OR bronchogenic[tiab]
6	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]
7	extensive[tiab]
8	#4 AND #5 AND #6 AND #7
9	#1 OR #2 OR #3 OR #8
10	(#9) 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>)
11	((#10) AND ("2013/12/01"[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. **Amarasena I, Chatterjee S, Walters J, Wood-Baker R, Fong K.** Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(8):Cd006849. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006849.pub3>.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 10.12.2018. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
3. **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 07.12.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-471/AM-RL-VI-Off-label-2017-12-07.pdf>.
4. **Han D, Wang G, Sun L, Ren X, Shang W, Xu L, et al.** Comparison of irinotecan/platinum versus etoposide/platinum chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl) 2017;26(6).
5. **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: 10.12.2018]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
7. **Maeng CH, Song JU, Shim SR, Lee J.** The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Thorac Oncol 2018;13(6):840-848.
8. **Palma DA, Warner A, Louie AV, Senan S, Slotman B, Rodrigues GB.** Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Clin Lung Cancer 2016;17(4):239-244.
9. **Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, et al.** Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. J Clin Oncol 2015;33(34):4106-4111.

10. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 10.12.2018]. (SIGN publication; Band 13). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf>.
11. **Xu F, Ren X, Chen Y, Li Q, Li R, Chen Y, et al.** Irinotecan-platinum combination therapy for previously untreated extensive-stage small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):808.

Anhang

Evidenzgrad	Evidenz		Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad	
	Therapeutische Studien	Diagnostische Studien			
1a	Syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	Syst. Review validierende Kohortenstudien	Ethische Aspekte Patienten-Präferenzen Klin. Relevanz, integr. Outcome Klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation	A	Starke Empfehlung
1b	Individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards			
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	Absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose			
2a	Systematische Review von Kohortenstudien	Syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien		B	Mittelstarke Empfehlung
2b	Individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	Exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards			
2c	Outcome-Research-Studie				
3a	Syst. Review Fall-Kontroll-Studien	Syst. Review von nicht-konsekutiven Studien	Studien: Konsistenz, Effektstärke Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen		
3b	Individ. Fall-Kontroll-Studie	Nicht-konsekutive Studien			
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard	Anwendbarkeit	C	Schwache Empfehlung
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.			D

Abbildung 2: Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad für Empfehlungen 2010 (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF)



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 3: NHMRC Evidence Hierarchy (Australian Government Cancer Council Australia)