



Zusammenfassende Dokumentation

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

Atezolizumab

Vom 5. Januar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren.....	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	41
5.2	Stellungnahme: Eisai GmbH.....	81
5.3	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	88

5.4	Stellungnahme: Amgen GmbH	95
5.5	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	103
5.6	Stellungnahme: Ipsen Pharma GmbH.....	108
5.7	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	113
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	121
5.9	Stellungnahme: AIO, DGHO, DGP (Pneumologie).....	128
D.	Anlagen	153
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	153
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	173

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq) wurde am 1. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 7. Juni 2022 hat Tecentriq die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (Abl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. Juli 2022, 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 (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 % der TC, EGFR/ALK-negativ, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Oktober 2022 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 als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.01.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab als Monotherapie:

Beobachtendes Abwarten

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

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

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

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

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

- zu 1. Im Anwendungsgebiet steht bezogen auf den Zulassungsstatus der Wirkstoff Vinorelbin zur Verfügung.
- zu 2. Für Patienten mit komplett reseziertem NSCLC kann im Einzelfall nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie eine Strahlentherapie folgen. Diese wird aber nicht regelhaft angewendet.
- zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

In den Leitlinien gibt es für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC nach adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie (und im Einzelfall, aber nicht regelhaft, einer nachfolgenden Strahlentherapie) keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Da die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten,

beschränken sich die Empfehlungen der Leitlinien auf die Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven.

Angeht die vorliegende Therapiesituation und unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und der Empfehlungen zur Nachsorge hat der G-BA „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

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

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

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

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

In die Randomisierungsphase der Studie wurden insgesamt 1005 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Atezolizumab (N = 507) oder BSC (N = 498) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und PD-L1-Expression im Tumorgewebe (Tumorzellen 2/3 und jegliches Immunzellen vs. Tumorzellen 0/1 und Immunzellen 2/3 vs. Tumorzellen 0/1 und Immunzellen 0/1).

Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen bzw. einen unbekanntem Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Im Rahmen

der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum EGFR- und ALK-Mutationsstatus vor, die klarstellen, dass ca. 90 % der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus eine plattenepitheliale Tumorphistologie aufwiesen, sodass bei fast allen dieser Patientinnen und Patienten auch ohne explizite Testung ein negativer Mutationsstatus angenommen werden kann. Eine weitere Unsicherheit, die hinsichtlich des zeitlichen Abstands von mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie in der Dossierbewertung vom IQWiG angemerkt wurde, konnte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch Subgruppenauswertungen für die Patientinnen und Patienten mit ≤ 60 bzw. > 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie ausgeräumt werden. Insgesamt umfasst die Teilpopulation 106 Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm und 103 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Die Behandlung mit Atezolizumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Atezolizumab war in der Studie IMpower010 nicht vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie IMpower010 ist das krankheitsfreie Überleben (DFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die laufende Studie IMpower010 liegen aktuell 2 Datenschnitte vor:

- 21.01.2021 (Interimsanalyse des DFS nach 193 Ereignissen (geplant nach etwa 190 Ereignissen))
- 18.04.2022 (Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 251 Ereignissen (geplant nach etwa 254 Ereignissen))

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für alle Endpunkte den 2. Datenschnitt zur Nutzenbewertung heran. Für das DFS wird vom pharmazeutischen Unternehmer der 1. Datenschnitt herangezogen.

Limitationen der Studie IMpower010

In der Studie IMpower010 erfolgte der Ausschluss einer zerebralen Metastasierung entweder mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder mittels Computertomografie (CT)-Untersuchung. Gemäß Leitlinien ist allerdings nur das MRT das Verfahren der Wahl zur Detektion von Hirnmetastasen, so dass eine Unsicherheit besteht, ob Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden.

Zusätzlich erfolgte der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMpower010 auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Basierend auf den im Dossier vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird ein Teil der Patientinnen und Patienten nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC nicht mehr den Stadien II bis IIIA zugeordnet.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl für den 1. Datenschnitt als auch für den 2. Datenschnitt nicht hervorgeht, aus welchen Gründen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.

Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu durchgeführten Operationen und Strahlentherapien bei den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach. Er führt dazu aus, dass insbesondere bei lokoregionären Rezidiven eine alleinige Operation oder Bestrahlung eine adäquate Folgetherapie darstellen kann. Aus den Angaben ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm Operationen und Strahlentherapien zu einem Großteil zur Behandlung von Fernmetastasen (entsprechend befanden sich die Patientinnen und Patienten im Stadium IV, regelhaft palliative Therapiesituation) und nicht von lokoregionären Rezidiven durchgeführt wurden. Zwar ist es möglich, dass (wie ebenfalls vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben) auch bei Patientinnen und Patienten mit einzelnen Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder Strahlentherapie angezeigt ist, jedoch ist im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung, auch unter Berücksichtigung des Therapiestandards zum Zeitpunkt der Studie, davon auszugehen, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Indikation für eine systemische Folgetherapie – mit leitlinienkonformem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie – besteht. Es ist daher weiterhin zu kritisieren, dass im Vergleichsarm mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie und mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten keine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor erhielten und sich dies auch zum 2. Datenschnitt nicht maßgeblich ändert. Die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben sind somit auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht quantifizierbar.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Rezidivrate

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) wird in der Studie IMpower010 als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat: erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, Auftreten eines neuen primären NSCLC, Tod durch jegliche Ursache.

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt umfasst in der Studie IMpower010 folgende Einzelkomponenten:

- Lokales Rezidiv

- Regionales Rezidiv
- Fernrezidiv
- ZNS-Metastase
- Neues primäres NSCLC
- Tod ohne Rezidiv

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen ausschließlich für den 1. Datenschnitt vom Januar 2021 vor. Diese decken nur ca. 70 % des Beobachtungszeitraums der Studie IMpower010 ab. Obwohl durch die längere Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt Daten mit einem höheren Informationsgehalt zur Verfügung stehen, werden diese sowohl im Dossier als auch im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass zwei präspezifizierte Analysen des DFS durchgeführt werden: Die Interimsanalyse im Januar 2021 und die finale Analyse voraussichtlich Ende 2023. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers wäre zur Einhaltung internationaler Standards und Guidelines zu Good Clinical Practice keine Auswertung des DFS zum 2. Datenschnitt möglich. Zusätzlich führt er an, dass die Interimsanalyse bereits Grundlage für die europäische Zulassung bildet und aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers daher ausreichend sei.

Diesem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird nicht gefolgt. Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für die vorgelegten Datenschnitte entsprechende Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte vorzulegen, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Daher verbleibt die Kritik am Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens und es wird festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Morbidität aus der Studie IMpower010 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT vor, ohne dabei die Häufigkeitsschwellen gemäß Dossievorlage zu berücksichtigen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens werden Auswertungen unter Verwendung der Schwellenwerte der Dossievorlage vorgelegt. Zusätzlich ist die im Dossier vorgelegte Auswertung der immunvermittelten UE (UE, schwerwiegende UE, schwere UE) nicht geeignet, die immunvermittelten UE umfassend abzubilden.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

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

Schwerwiegende UE (SUE)

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UE

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

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE

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

Weitere spezifische UEs

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

Zusammenfassend lässt sich wegen mehrerer negative Effekte bei SUE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Atezolizumab feststellen.

Gesamtbewertung

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen ist. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des Ausmaßes des statistisch signifikanten Unterschieds zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten in Bezug auf die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.

Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten DFS und Rezidive der Kategorie Morbidität vor. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes ein bedeutendes Therapieziel.

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

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf das Gesamtüberleben relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf das Gesamtüberleben weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu beobachtendem Abwarten hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie IMpower010 wird als niedrig eingeschätzt.

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

Für Abbruch wegen UEs ergibt sich durch das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial.

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

Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen insgesamt dadurch limitiert, dass keine verwertbaren Daten für den Endpunkten DFS und Rezidive der Endpunktkategorie Morbidität herangezogen werden können und zudem keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden sind.

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

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Atezolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen basieren auf dem 2. Datenschnitt vom 18. April 2022 der Studie IMpower010. Die Daten zum krankheitsfreien Überleben zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts liegen nicht vor. Somit ist die Aussagekraft limitiert und es verbleiben Unsicherheiten. Die präspezifizierte finale Analyse des krankheitsfreien Überlebens wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer für das 3. Quartal 2023 angekündigt.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung von weiteren Ergebnissen aus der Studie IMpower010 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. April 2024 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

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

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Atezolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Atezolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Atezolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Atezolizumab als Monotherapie: adjuvante Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird wie folgt bestimmt:

Beobachtendes Abwarten.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es verbleiben relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des Ausmaßes in Bezug auf die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.

In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Rezidivrate sind jedoch nicht verwertbar. Hintergrund ist der, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zum 2. Datenschnitt keine Daten zu diesen Endpunkten vorgelegt worden sind, obwohl dieser Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungsdauer einen höheren Informationsgehalt aufweist.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Bei den Endpunkten schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Atezolizumab vor.

In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf das Gesamtüberleben relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf das Gesamtüberleben weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu beobachtendem Abwarten hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.

Insgesamt wird daher für Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

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

Die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses ist bis zum 01. April 2024 befristet, da für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) die finale Analyse aus der Studie IMpower010 erwartet wird.

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

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

SGB V im Anwendungsgebiet Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das 2022 59 700 Patientinnen und Patienten herangezogen².

Dies liegt niedriger als die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anzahl von 64 922 Patientinnen und Patienten.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 bis 83,6 %³ (43 939 bis 49 909).
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird hinsichtlich der Stadien IIA (2,2%), IIB (7,8%) bis IIIA (12,3%) unterteilt⁴. Es ergibt sich eine Spanne von 9 794 bis 11 125.
3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion ergibt laut pharmazeutischen Unternehmer 58,2 % (5 700 bis 6 476). Davon erhalten 87,4 bis 89,7% laut pharmazeutischen Unternehmer eine vollständige Resektion (4982 bis 5808).
4. Eine adjuvante Chemotherapie erhalten laut pharmazeutischen Unternehmer 63,1% bis 66,2% der resezierten Patientinnen und Patienten (3 144 bis 3 845).
5. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation liegt laut pharmazeutischen Unternehmer bei 10,3 % bis 14,2 % (324 bis 546), mit ALK liegt bei 2 % bis 5,1 % (63 bis 196). Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR und ALK-Mutationen liegt dementsprechend bei 2757 bis 3103.
6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % liegt laut pharmazeutischen Unternehmer bei 28,9 % (794 bis 897).
7. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 %³ ergeben sich 704 bis 792 Patientinnen und Patienten.

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2022):

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

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

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021

³ Nutzenbewertungsverfahren D-832 Selpercatinib; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/846

⁴ Nutzenbewertungsverfahren D-701 Osimertinib; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/713/

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

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

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.

2.4 Therapiekosten

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

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

Die empfohlene Dosierung für Atezolizumab als Monotherapie beträgt entweder 840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen. Für die Kostenberechnung werden alle gemäß Fachinformation aufgeführten Therapieschemata berücksichtigt.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26
	oder			
	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
	oder			
	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar		

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26	26 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	17	17x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	13	26 x 840 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 923,44 €	1,77 €	163,67 €	2 758,00 €
Atezolizumab 1 200 mg	1 IFK	4 151,65 €	1,77 €	233,81 €	3 916,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar			

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Atezolizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer

Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Am 4. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juli 2022 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 11. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 21. November 2022 statt.

Mit Schreiben vom 22. November 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. Dezember 2022 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 20. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. November 2022 13. Dezember 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie)

Vom 5. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Januar 2023 (BAnz AT 07.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. November 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Beschluss vom: 5. Januar 2023

In Kraft getreten am: 5. Januar 2023

BAnz AT 17.02.2023 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Juni 2022):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Januar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber beobachtendes Abwarten:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, Therapieabbrüche wegen UE.

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

Studie IMpower010

- Studiendesign: RCT, offen, parallel
- Vergleich: Atezolizumab vs. BSC
- Datenschnitte:
 - 21. Januar 2021 (Interimsanalyse DFS)
 - 18. April 2022 (Interimsanalyse OS)

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-67) und dem Addendum (A22-124), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab		Best-Supportive-Care		Atezolizumab vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
	106	n. e. 15 (14,2)	103	n. e. 30 (29,1)	0,45 [0,24; 0,85] 0,012

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab		Best-Supportive-Care		Atezolizumab vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert
Rezidive	keine verwertbaren Daten				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab		Best-Supportive-Care		Atezolizumab vs. BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	104	99 (95,2)	101	71 (70,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	104	16 (15,4)	101	4 (4,0)	3,88 [1,34; 11,22] 0,006
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	104	21 (20,2)	101	11 (10,9)	1,85 [0,94; 3,65] 0,070
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	104	20 (19,2)	101	0 (0)	39,83 [2,44; 649,84] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)	keine verwertbaren Daten				
Fieber (PT, UEs)	104	11 (10,6)	101	0 (0)	22,34 [1,33; 374,20] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	104	36 (34,6)	101	6 (5,9)	5,83 [2,57; 13,23] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	104	7 (6,7)	101	0 (0)	- 0,008
Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BSC = Best supportive Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus					

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

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

ca. 700 bis 790 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2022):

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

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

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Atezolizumab	66 573,19 € – 71 708 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13 – 26	1 300 € - 2 600 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Atezolizumab zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, eingesetzt werden können:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Januar 2023 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 01. April 2024 befristet.

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

Berlin, den 5. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 17. Februar 2023
BAnz AT 17.02.2023 B4
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 5. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Januar 2023 (BAnz AT 07.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. November 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Juni 2022):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Januar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, Therapieabbrüche wegen UE.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-67) und dem Addendum (A22-124), sofern nicht anders indiziert.



Erläuterungen:

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

Studie IMpower010

- Studiendesign: RCT, offen, parallel
- Vergleich: Atezolizumab vs. BSC
- Datenschnitte:
 - 21. Januar 2021 (Interimsanalyse DFS)
 - 18. April 2022 (Interimsanalyse OS)

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab		Best-Supportive-Care		Atezolizumab vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	106	n. e. 15 (14,2)	103	n. e. 30 (29,1)	0,45 [0,24; 0,85] 0,012

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab		Best-Supportive-Care		Atezolizumab vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Rezidive	keine verwertbaren Daten				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Atezolizumab		Best-Supportive-Care		Atezolizumab vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
kein Endpunkt in dieser Kategorie erhoben					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Atezolizumab		Best-Supportive-Care		Atezolizumab vs. BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	104	99 (95,2)	101	71 (70,3)	–



Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

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

Spezifische unerwünschte Ereignisse

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 700 bis 790 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2022):

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

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

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

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.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
--------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel:

Atezolizumab	66 573,19 € – 71 708 €
--------------	------------------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar
------------------------	-------------------

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13 – 26	1 300 € – 2 600 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Atezolizumab zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, eingesetzt werden können:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Januar 2023 in Kraft.
 - Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2024 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Juli 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Atezolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Oktober 2022 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 8. Dezember 2022 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: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression \geq 50 % der TC, EGFR/ALK-negativ, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.10.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.11.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-07-15-D-828)

Modul 1

(PDF 435,64 kB)

Modul 2

(PDF 838,91 kB)

Modul 3A

(PDF 1,10 MB)

Modul 4A

(PDF 3,08 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 47,26 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,73 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/>

17.10.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzino Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq))

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK (anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Mai 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine 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 17.10.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 648,90 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 21.11.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.11.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossinummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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 **07.11.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atezolizumab - 2022-07-15-D-828*). 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 am 21.11.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossinummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21. November 2022 um 10:MM Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	07.11.2022
Eisai GmbH	27.10.2022
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	28.10.2022
Amgen GmbH	02.11.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	02.11.2022
Ipsen Pharma GmbH	06.11.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.11.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.11.2022
AIO, DGHO, DGP (Pneumologie)	08.11.2022

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						
Frau Dr. Hoffmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Berning	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Gittinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Hieke-Schulz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eisai GmbH						
Herr Dr. Krohne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Knöhr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Henschel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Zettl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Herr Dr. Rieth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Bartsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Hecker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Mark	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ipsen Pharma GmbH						
Frau Kucka	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Stiefel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						

Dr. Hartmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Dauber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AIO, DGHO, DGP (Pneumologie)						
Herr Prof. Dr. Griesinger	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr PD Dr. Eberhardt	Nein	Ja	Ja	Ja	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	07. November 2022
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Non small cell lung cancer) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine Programmed death-ligand 1 (PD L1)-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) mutiertes oder ALK(anaplastische Lymphomkinase) positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). (Vorgangsnummer 2022-07-15-D-828) IQWiG-Bericht –Nr.1435, Dossierbewertung A22-67, Version 1.0, 11.10.2022
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>Einleitung</p> <p>Die Zulassung für Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach kompletter Resektion und platinbasierter Chemotherapie basiert auf den Ergebnissen der Studie IMpower010. Im Folgenden wird diese nutzenbewertungsrelevante Population als Zulassungspopulation beschrieben.</p> <p>Patientenrelevanter Vorteil der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab</p> <p>Atezolizumab erreichte in der Studie IMpower010 gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Beobachtendes Abwarten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos von 55 % (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,85]; $p = 0,0116$). Im Kontrollarm verstarben doppelt so viele Patient:innen wie unter Atezolizumab. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich bereits früh und konstant. Mit Atezolizumab kann erstmals nach mehr als 20 Jahren eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens in der adjuvanten Behandlung des NSCLC gezeigt werden (1).</p> <p>Die Ergebnisse hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (DFS, disease-free survival) zeigen eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 51 % von Atezolizumab im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,29; 0,81]; $p = 0,0045$). Fernrezidive stellen im Kontrollarm</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die häufigste Art der Rezidive dar. Diese treten mehr als dreimal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab (1).</p> <p>Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Atezolizumab und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet (1).</p> <p>Als adjuvante Therapie bietet Atezolizumab für die Patient:innen im Anwendungsgebiet eine patientenrelevante Verbesserung in Bezug auf die Rezidivrate, das Krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.</p> <p>Somit zeigt sich für Atezolizumab ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT.</p> <p>Anmerkungen zur Nutzenbewertung</p> <p>In seiner Nutzenbewertung betrachtet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die erreichten signifikanten Vorteile weder beim Gesamtüberleben noch bei der Vermeidung von Rezidiven. Aus Sicht von Roche ist dies nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der Studie IMpower010 sind aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung heranzuziehen:</p> <p>Gesamtüberleben:</p> <p>Atezolizumab zeigt in der Studie IMpower010 eine signifikante Reduktion des Risikos zu versterben. Der Endpunkt Gesamtüberleben</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist patientenrelevant und der beobachtete Effekt ist von hoher medizinischer Relevanz.</p> <p>Bei der Interpretation des Gesamtüberlebens sollen auch Folgetherapien nach einem Rezidiv berücksichtigt werden. Daher wurden die systemischen Folgetherapien im Dossier dargestellt. Mit dieser Stellungnahme reicht Roche Daten zu nicht-systemischen Folgetherapien nach und stellt dar, welche weiteren klinischen Aspekte in Bezug auf Folgetherapien in der Nutzenbewertung bisher nicht berücksichtigt wurden. Wie unter den spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme ausgeführt, erfolgte die Folgebehandlung der Patient:innen entsprechend der patientenindividuellen Behandlungssituation und der klinischen Routine. Der Einsatz vor allem von Checkpoint-Inhibitoren im Kontrollarm ist unter Berücksichtigung der Rezidivart, der individuellen Behandlungssituation, einer möglichen Veränderung des PD-L1-Status und der Behandlungsrealität plausibel. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass die Patient:innen im Kontrollarm „unzureichend“ behandelt wurden und dies den Nachteil im Gesamtüberleben erklären könnte.</p> <p><i>Krankheitsfreies Überleben und Rezidive</i></p> <p>Atezolizumab zeigt in der Studie IMpower010 eine signifikante Reduktion des Risikos ein Rezidiv zu erleiden. Der Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist patientenrelevant und der beobachtete Effekt ist von hoher medizinischer Relevanz.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die im Dossier dargestellten Daten entstammen dem präspezifizierten Datenschnitt vom Januar 2021 und bilden die Grundlage für die europäische Zulassung. Es werden alle zu diesem Datenschnitt erhobenen Endpunkte vollumfänglich dargestellt.</p> <p>Es ist nicht sachgemäß, dass die Daten zum Krankheitsfreien Überleben, die zur europäischen Zulassung geführt haben, in der Nutzenbewertung als „nicht verwertbar“ betrachtet werden, weil Daten zum Gesamtüberleben aus einem späteren Datenschnitt vorgelegt wurden. In diesem weiteren Datenschnitt vom April 2022 war im Studienprotokoll nur die Auswertung des Gesamtüberlebens vorgesehen. Eine Analyse des Krankheitsfreien Überlebens war nicht geplant und kann unter Einhaltung internationaler Standards der Good Clinical Practice (GCP) nicht erfolgen, da die Studie noch läuft und die finale Analyse des primären Endpunkts noch nicht stattgefunden hat. Die nächste und finale Analyse des Krankheitsfreien Überlebens steht noch aus und die Ergebnisse werden anschließend veröffentlicht. Eine ausführliche Darstellung dieser Hintergründe findet sich bei den spezifischen Aspekten.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Krankheitsfreies Überleben sowie der signifikanten Vorteile der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab für Patient:innen mit NSCLC ist nicht sachgerecht und unverhältnismäßig. Die vorgelegten Daten der Studie IMpower010 müssen aus Sicht von Roche in der Nutzenbewertung und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</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)
	<p>Inhaltsverzeichnis der Stellungnahme</p> <p>Diese Stellungnahme adressiert mehrere Punkte des IQWiG-Berichts Nr. 1435 zur Nutzenbewertung von Atezolizumab, die aus Sicht von Roche durch den G-BA in seiner finalen Entscheidung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Hierbei handelt es sich um:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität<ol style="list-style-type: none">a) Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht berücksichtigt2) Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität<ol style="list-style-type: none">a) Daten zum krankheitsfreien Überleben und zu Rezidiven nicht berücksichtigt3) Anmerkungen zur Patientenpopulation<ol style="list-style-type: none">a) Abstand zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie in der Studie IMpower010	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> b) cMRT vs cCT zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung bei Studieneinschluss der Studie IMpower010 c) Überführung der Stadieneinteilung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation auf die aktuell gültige 8. Auflage der TNM-Klassifikation d) EGFR- und ALK-Mutationsstatus in der Studie IMpower010 <p>4) Darstellung unerwünschter Ereignisse</p>	
S.25 (I15), Z. 21ff	<p>1. Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht berücksichtigt <p>Anmerkung IQWiG: Aus Sicht des IQWiG seien die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der unzureichenden Gabe von Checkpoint-Inhibitoren im Rahmen der Folgetherapien nach Auftreten eines Rezidivs im Vergleichsarm nicht interpretierbar.</p> <p>Position Roche:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Sichtweise des IQWiG, die Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor sei die geeignete Therapie für alle Patient:innen im Rezidiv ist nicht sachgerecht und lässt einige essenzielle Punkte unberücksichtigt. Fünf relevante Aspekte werden im Folgenden erläutert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidivmuster und Tumorausbreitung • individuelle Krankheitssituation der Patient:innen • Konkordanz des PD-L1-Status zwischen Primärtumor und Rezidiv • Behandlungsrealität • relevanter Anteil an Checkpoint-Inhibitor-Behandlung im Kontrollarm <p><i>Rezidivmuster und Tumorausbreitung</i></p> <p>Die Studie IMpower010 zeigt für die Zulassungspopulation einen höheren Anteil an Rezidiven im Kontrollarm und unterschiedliche Rezidivmuster in beiden Armen. Bei Rezidiven handelt es sich nicht zwangsläufig um Fernrezidive, sondern häufig auch um lokale oder regionäre Rezidive (siehe Tabelle 1). Die Behandlung von Rezidiven beim NSCLC erfolgt in Abhängigkeit des Rezidivmusters und der jeweiligen Tumorausbreitung. Generell stehen hierbei eine erneute Operation, Bestrahlung und/oder systemische Therapie zur</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl für den 1. Datenschnitt als auch für den 2. Datenschnitt nicht hervorgeht, aus welchen Gründen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu durchgeführten Operationen und Strahlentherapien bei den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach. Er führt dazu aus, dass insbesondere bei lokoregionären Rezidiven eine alleinige Operation oder Bestrahlung eine adäquate Folgetherapie darstellen kann. Aus den Angaben ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm Operationen und Strahlentherapien zu einem Großteil zur Behandlung von Fernmetastasen (entsprechend befanden sich die Patientinnen und Patienten im Stadium IV, regelhaft palliative Therapiesituation) und nicht von lokoregionären Rezidiven durchgeführt wurden. Zwar ist es möglich, dass (wie ebenfalls vom</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verfügung (2). Roche reicht mit dieser Stellungnahme Analysen zu den Operationen und Bestrahlung nach (3).</p> <p>Insbesondere für lokale Rezidive kann eine erneute Operation oder Bestrahlung eine Behandlungsoption sein. Bei regionären Rezidiven kommt auch eine Bestrahlung oder Radiochemotherapie in Frage. Bei Fernrezidiven hat neben der systemischen Therapie auch eine Bestrahlung von z.B. Hirnmetastasen oder Knochenmetastasen ihren Stellenwert. In der unten stehenden Tabelle 2 sind die Häufigkeiten der verschiedenen Behandlungsmodalitäten in Bezug auf die aufgetretenen Rezidive dargestellt. Hier zeigt sich, dass ein relevanter Anteil der Patient:innen Operationen oder Bestrahlungen erhalten haben. Die individuellen Rezidivmuster bedingen eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich möglicher Behandlungen. Somit kann nicht davon ausgegangen werden, dass für nahezu alle rezidierten Patient:innen die Indikation für eine systemische Therapie oder sogar für einen Checkpoint-Inhibitor besteht; z.B. kann bei einer isolierten Hirnmetastase die ausschließliche Bestrahlung Therapie der Wahl sein. Daher kann man die Gabe der Checkpoint-Inhibitoren nur im Kontext der Patient:innen bewerten, für die eine systemische Therapie von ihrer Behandler:in gewählt wurde (Tabelle 3).</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmer beschrieben) auch bei Patientinnen und Patienten mit einzelnen Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder Strahlentherapie angezeigt ist, jedoch ist im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung, auch unter Berücksichtigung des Therapiestandards zum Zeitpunkt der Studie, davon auszugehen, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Indikation für eine systemische Folgetherapie – mit leitlinienkonformem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie – besteht. Es ist daher weiterhin zu kritisieren, dass im Vergleichsarm mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie und mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten keine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor erhielten und sich dies auch zum 2. Datenschnitt nicht maßgeblich ändert. Die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben sind somit auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht quantifizierbar.</p>

Tabelle 1: Rezidive aus den DFS-Einzelkomponenten aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Datenschnitt vom 21. Januar 2021

Patient:innen mit	Atezolizumab (n=21)	Beobachtendes Abwarten (n=43)
lokales Rezidiv, n (%)	4 (19,0)	6 (14,0)
regionäres Rezidiv, n (%)	9 (42,9)	8 (18,6)
Fernrezidiv, n (%)	8 (38,1)	26 (60,5)
davon ZNS-Rezidive, n	0	11
Neuer primärer Lungenkrebs, n (%)	0	3 (7,0)

Tabelle 2: Folgetherapien bezogen auf Patient:innen mit Rezidiv aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Datenschnitt vom 21. Januar 2021

Anzahl Patient:innen mit	Atezolizumab (n=21)	Beobachtendes Abwarten (n=43)
Operation, n (%)	3 (14,3)	7 (16,3)
Bestrahlung, n (%)	10 (47,6)	21 (48,8)
systemischer Behandlung, n (%)	15 (71,4)	25 (58,1)

Tabelle 3: Checkpoint-Inhibitor-Behandlungen bei systemisch behandelten Patient:innen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Datenschnitt vom 21. Januar 2021

Anzahl Patient:innen, die behandelt wurden mit	Atezolizumab (n=15)	Beobachtendes Abwarten (n=25)
Pembrolizumab, n (%)	3 (20,0)	14 (56,0)
Atezolizumab, n (%)	0	2 (8,0)
Durvalumab, n (%)	1 (6,7)	1 (4,0)
Nivolumab, n (%)	0	1 (4,0)
Ipilimumab, n (%)	0	2 (8,0)

Individuelle Krankheitssituation der Patient:innen

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Des Weiteren ist zu beachten, dass auch die individuelle Präferenz der Patient:innen, sowie mögliche Komorbiditäten eine Rolle bei der Auswahl der Therapie spielen. Es kann nicht angenommen werden, dass alle Patient:innen, die ein Rezidiv erleiden, eine weitere Behandlung erhalten - entweder, weil sie aufgrund ihres Allgemeinzustandes diese nicht tolerieren würden, oder eine weitere Therapie ablehnen.</p> <p><i>Konkordanz des PD-L1-Status zwischen Primärtumor und Rezidiv</i></p> <p>Aufgrund der klonalen Selektion von Tumorzellen kann es zu einer Veränderung des PD-L1-Status zwischen initialer Diagnose und Rezidiv kommen. In der Literatur ist eine Konkordanz von 54,1 bis 84,7 % zwischen Primärtumor und nachfolgenden Metastasen bezüglich des PD-L1-Status bei Patient:innen mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen berichtet (4–6). Es kann somit nicht angenommen werden, dass alle Tumore, die bei der primären Diagnose eine hohe PD-L1-Expression aufwiesen, zum Zeitpunkt des Rezidivs immer noch eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen.</p> <p>Folgetherapien müssen somit also – anders als vom IQWiG angenommen – nicht bei nahezu allen Patient:innen den Empfehlungen für die Behandlung eines metastasierten (PD-L1-hochexprimierenden) NSCLC entsprechen.</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>Berücksichtigung der Behandlungsrealität</i></p> <p>Die Tumorlast und der damit einhergehende Therapiedruck spielt bei der Auswahl der richtigen Behandlungsoption ebenfalls eine Rolle. Wie bereits von den Fachgesellschaften in Anhörungen zum fortgeschrittenen NSCLC angemerkt, gibt es Patient:innen, deren Tumore eine schnelles Ansprechen auf die Therapie benötigen (7, 8). Dies kann die alleinige Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor nicht sicher leisten. In diesen Fällen wird aktuell auf die Kombinationsbehandlung aus einem Checkpoint-Inhibitor und einer Platin-Doublette zurückgegriffen. Diese Kombination wurde jedoch erstmals 2019 in Europa zugelassen, zuvor stand diesen Patienten nur die alleinige Platin-Doublette zur Verfügung (9, 10).</p> <p>Folgetherapien können somit also – anders als vom IQWiG angenommen – nicht bei allen in die Studie IMpower010 eingeschlossenen Patient:innen (Rekrutierungsstart 2015) den Therapiestandard für das Jahr 2022 abbilden.</p> <p><i>Relevanter Anteil an Checkpoint-Inhibitor-Behandlung im Kontrollarm</i></p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen verschiedenen Rezidivarten und der sich daraus ergebenden individuellen Behandlungsoptionen, erscheint es nicht sinnvoll, Checkpoint-Inhibitoren als Therapie der Wahl für alle rezidierten Patient:innen vorauszusetzen. Vielmehr</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>sollten lediglich Patient:innen, für die eine systemische Therapie von ihrer Behandler:in gewählt wurde, bei der Bewertung der Checkpoint-Inhibitoren berücksichtigt werden. Die Analysen zu den Folgetherapien aus dem Datenschnitt vom April 2022 zeigen, dass etwa 2/3 der Patient:innen im Kontrollarm im Rahmen ihrer systemischen Folgetherapie einen Checkpoint-Inhibitor erhalten haben. Im Atezolizumab-Arm wurde bei weniger als 1/3 der Patient:innen mit systemischen Folgetherapien ein Checkpoint-Inhibitor dokumentiert (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5). Folglich kann man nicht davon ausgehen, dass der Unterschied im Gesamtüberleben durch eine nicht adäquate Behandlung der Patient:innen im Kontrollarm in den nachfolgenden Linien erklärt werden kann.</p> <p>Tabelle 4: Folgetherapien bezogen auf alle randomisierten Patient:innen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Datenschnitt vom 18. April 2022</p> <table border="1" data-bbox="291 1153 1173 1337"> <thead> <tr> <th>Anzahl Patient:innen mit</th> <th>Atezolizumab (n=106)</th> <th>Beobachtendes Abwarten (n=103)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Operation, n</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Bestrahlung, n</td> <td>12</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>systemischer Behandlung, n</td> <td>20</td> <td>28</td> </tr> </tbody> </table>	Anzahl Patient:innen mit	Atezolizumab (n=106)	Beobachtendes Abwarten (n=103)	Operation, n	5	10	Bestrahlung, n	12	24	systemischer Behandlung, n	20	28	
Anzahl Patient:innen mit	Atezolizumab (n=106)	Beobachtendes Abwarten (n=103)												
Operation, n	5	10												
Bestrahlung, n	12	24												
systemischer Behandlung, n	20	28												

Tabelle 5: Checkpoint-Inhibitor-Behandlungen bei systemisch behandelten Patient:innen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Datenschnitt vom 18. April 2022

Anzahl Patient:innen, die behandelt wurden mit	Atezolizumab (n=20)	Beobachtendes Abwarten (n=28)
Pembrolizumab, n (%)	4 (20,0)	15 (53,6)
Atezolizumab, n (%)	0	3 (10,7)
Durvalumab, n (%)	1 (5,0)	1 (3,6)
Nivolumab, n (%)	0	2 (7,1)
Ipilimumab, n (%)	0	2 (7,1)

Zusammenfassung

Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren im Kontrollarm ist unter Berücksichtigung der Rezidivart, der individuellen Behandlungssituation, einer möglichen Veränderung des PD-L1-Status und der Behandlungsrealität plausibel. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass die Patient:innen im Kontrollarm „unzureichend“ behandelt wurden und dies den Nachteil im Gesamtüberleben erklären könnte.

Der viel bedeutendere Faktor hinsichtlich des besseren Gesamtüberlebens im experimentellen Arm ist das Verhindern von Rezidiven, insbesondere Fernrezidiven. Unter Atezolizumab wurden bei 8 Patient:innen Fernrezidive dokumentiert, im Kontrollarm hingegen bei 26 Patient:innen. Denn auch wenn sich die Behandlungsoptionen für Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC verbessert haben, so ist ein Langzeitüberleben doch die Ausnahme, das Versterben an einem metastasierten NSCLC die Regel.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Daten der Studie IMpower010 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben zugunsten der

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adjuvanten Monotherapie mit Atezolizumab. Das Risiko zu versterben wird durch Atezolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten um 55 % (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,85]; p = 0,0116) gesenkt. Im Kontrollarm verstarben doppelt so viele Patient:innen wie unter Atezolizumab. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich bereits früh und konstant.</p> <p>Mit Atezolizumab kann erstmals nach mehr als 20 Jahren eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber dem bisherigen Standard Beobachtendem Abwarten gezeigt werden.</p> <p>Diese Ergebnisse sind äußerst patientenrelevant, müssen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden und zeigen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
S.27 (I17), Z. 11ff	<p>2. Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität</p> <p>b) Daten zum krankheitsfreien Überleben und zu Rezidiven nicht berücksichtigt</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>Aus Sicht des IQWiG seien die Auswertungen zu den Endpunkten Krankheitsfreies Überleben und Rezidive für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da ausschließlich Ergebnisse für den 1. Datenschnitt vom Januar 2021 vorlägen. Es sei nicht sachgerecht,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Rezidivrate</i></p> <p>Das krankheitsfreie Überleben (DFS) wird in der Studie IMpower010 als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat: erstes dokumentiertes Wiederauftreten der</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass der pU für den aktuellen Datenschnitt von April 2022 keine Auswertungen zum Krankheitsfreien Überleben und zu Rezidiven vorlege.</p> <p>Position Roche: Im Dossier werden Ergebnisse zu zwei Datenschnitten dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Januar 2021 <ul style="list-style-type: none"> ○ im Protokoll/Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierte Interimsanalyse zum Krankheitsfreien Überleben nach ca. 190 Ereignissen bei Patient:innen im Stadium II bis IIIA mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und ○ im Protokoll/Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierte Analyse zum Gesamtüberleben rein explorativ, da die geplante Ereigniszahl für die erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (ca. 254 Ereignisse in der gesamten Studienpopulation) noch nicht erreicht war 	<p>Erkrankung, Auftreten eines neuen primären NSCLC, Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt umfasst in der Studie IMpower010 folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lokales Rezidiv – Regionales Rezidiv – Fernrezidiv – ZNS-Metastase – Neues primäres NSCLC – Tod ohne Rezidiv

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • April 2022 <ul style="list-style-type: none"> ○ im Protokoll/Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierte erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach ca. 254 Ereignissen in der gesamten Studienpopulation <p>Die Studie IMpower010 ist eine noch laufende Studie. Gemäß dem Protokoll und dem SAP sind der primäre Endpunkt Krankheitsfreies Überleben und der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben ereignisgetrieben. Basierend auf a priori geplanten statistischen Testregeln (statistische Testhierarchie) wurden zwei Analysen des Krankheitsfreien Überlebens präspezifiziert (Interimsanalyse und finale Analyse). Die Interimsanalyse wurde wie geplant im Januar 2021 durchgeführt. Dieser Datenschnitt bildet die Grundlage für die europäische Zulassung und wurde vollumfänglich im Dossier dargestellt. Die finale Analyse des primären Endpunkts Krankheitsfreies Überleben erfolgt präspezifiziert nach ca. 492 Ereignissen in der gesamten Studienpopulation. Diese Anzahl von Ereignissen wird nicht vor Q3 2023 erwartet. Die nächste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben wird aktuell für Q4 2024 erwartet. Selbstverständlich wird Roche die Ergebnisse dieser Analysen im Anschluss veröffentlichen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen ausschließlich für den 1. Datenschnitt vom Januar 2021 vor. Diese decken nur ca. 70 % des Beobachtungszeitraums der Studie IMpower010 ab. Obwohl durch die längere Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt Daten mit einem höheren Informationsgehalt zur Verfügung stehen, werden diese sowohl im Dossier als auch im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass zwei präspezifizierte Analysen des DFS durchgeführt werden: Die Interimsanalyse im Januar 2021 und die finale Analyse voraussichtlich Ende 2023. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers wäre zur Einhaltung internationaler Standards und Guidelines zu Good Clinical Practice keine Auswertung des DFS zum 2. Datenschnitt möglich. Zusätzlich führt er an, dass die Interimsanalyse bereits Grundlage für die europäische Zulassung bildet und aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers daher ausreichend sei.</p> <p>Diesem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird nicht gefolgt. Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für die vorgelegten Datenschnitte entsprechende Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte vorzulegen, auch wenn ein</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Zeitpunkt des weiteren Datenschnitts im April 2022 (präspezifizierte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben) war die nötige Anzahl an Ereignissen für die finale Analyse des Krankheitsfreien Überlebens noch nicht erreicht. Somit war der Endpunkt Krankheitsfreies Überleben für diesen Datenschnitt nicht präspezifiziert und kann unter Einhaltung internationaler Standards und Guidelines zu Good Clinical Practice nicht ausgewertet werden. Eine weitere ungeplante Analyse des Krankheitsfreien Überlebens im April 2022 nach Datenkenntnis und vor finaler Analyse des primären Endpunktes würde eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bedeuten und damit die Validität der Studie bei den Zulassungsbehörden in Frage stellen.</p> <p>Die strikte Einhaltung von präspezifizierten Analysezeitpunkten ist aus Sicht von Roche essenziell und fester Bestandteil der international akzeptierten und anerkannten Guidelines zu Good Clinical Practice (ICH E6) und ICH E9. (11, 12)</p> <p>Es ist nicht sachgemäß, dass die Daten zum Krankheitsfreien Überleben, die zur europäischen Zulassung geführt haben, in der Nutzenbewertung als „nicht verwertbar“ betrachtet werden, weil Daten zum Gesamtüberleben aus dem späteren Datenschnitt (April 2022) vorgelegt wurden.</p>	<p>Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Daher verbleibt die Kritik am Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens und es wird festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Morbidität aus der Studie IMpower010 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Zulassungspopulation zeigt sich zum präspezifizierten Datenschnitt (Januar 2021) ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens zugunsten von Atezolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. Das Risiko für ein Rezidiv wird durch Atezolizumab um 51 % reduziert. Besonders ausgeprägt ist der Effekt von Atezolizumab auf das Verhindern von Fernrezidiven: Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese treten mehr als dreimal häufiger im Kontrollarm auf als unter Atezolizumab. Analog zum Gesamtüberleben kann auch für das krankheitsfreie Überleben eine frühe und konstante Trennung der Kaplan-Meier-Kurven beobachtet werden.</p> <p>Ein Rezidiv hat für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Relevanz: Nach der vollständigen Resektion sind die Patient:innen zwar krankheitsfrei, aber sie müssen trotzdem das Auftreten von Rezidiven fürchten. Ein Rezidiv bedeutet für die Patient:innen nicht nur eine weitere Therapie, sondern auch eine deutliche Verschlechterung der Prognose und in den vielen Fällen, durch den Übergang aus der kurativen in die palliative Behandlungssituation, den Verlust der Aussicht auf Heilung. Daher ist es besonders wichtig, Rezidive in den frühen Stadien zu vermeiden.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Fachgesellschaften haben bereits in den Anhörungen zu anderen Verfahren im frühen NSCLC ihre Einschätzung abgegeben, dass der Großteil der Rezidive innerhalb von drei Jahren auftritt (13). Der Datenschnitt vom Januar 2021 deckt mit einem Follow-Up von fast drei Jahren diesen Zeitraum in einem relevanten Maße ab.</p> <p>Durch die erhebliche Patientenrelevanz wurde ein Zusatznutzen basierend auf den Endpunkten Krankheitsfreies Überleben und Rezidive im Rahmen anderer Verfahren bereits beim ersten Datenschnitt anerkannt (14, 15).</p> <p>Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben wird seitens Roche basierend auf den Ergebnissen der Zulassungspopulation in der Studie IMpower010 zum präspezifizierten Datenschnitt (Januar 2021) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der ZVT beansprucht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die gezeigten Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben und den Rezidiven sind patientenrelevant und zu berücksichtigen, sie zeigen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der ZVT.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.28 (I18), Z. 10ff</p> <p>S.28 (I18), Z. 29ff</p> <p>S.29 (I19), Z. 1ff</p> <p>S.29 (I19), Z. 15ff</p>	<p>3. Anmerkungen zur Patientenpopulation</p> <p>c) Abstand zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie in der Studie IMpower010</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>Aus Sicht des IQWiG sei auf Grundlage der vorliegenden Daten für die Studie IMpower010 unklar, ob ein verzögerter Beginn der adjuvanten Chemotherapie (> 60 Tage) Einfluss auf die beobachteten Effekte habe.</p> <p>Position Roche:</p> <p>Die adjuvante Chemotherapie nach kompletter Resektion sollte entsprechend der Empfehlungen deutscher Leitlinien innerhalb von 60 Tagen nach Resektion und abgeschlossener Wundheilung beginnen (2, 16). Die europäische ESMO-Leitlinie gibt keine klare Vorgabe für den genauen Zeitpunkt, bis zu dem die adjuvante Chemotherapie begonnen werden sollte (17, 18). Auch die amerikanischen NCCN- und ASCO-Empfehlungen geben keinen klaren Zeitraum für den Beginn der adjuvanten Chemotherapie vor (19, 20). Daten der National Cancer Database der USA zeigen, dass ein Beginn der adjuvanten Chemotherapie nach mehr als 8 Wochen nicht zu einem Unterschied beim Überleben führt (21). Eine für</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Begründung:</p> <p>[...] Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen bzw. einen unbekanntem Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Im Rahmen der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum EGFR- und ALK-Mutationsstatus vor, die klarstellen, dass ca. 90% der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus eine plattenepitheliale Tumorphistologie aufwiesen, sodass bei fast allen dieser Patientinnen und Patienten auch ohne explizite Testung ein negativer Mutationsstatus angenommen werden kann. Eine weitere Unsicherheit, die hinsichtlich des zeitlichen Abstands von mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie in der Dossierbewertung vom IQWiG angemerkt wurde, konnte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diese Stellungnahme erstellte Analyse des CRISP-Registers zeigt, dass auch im deutschen Versorgungskontext bei 14 % der Patient:innen erst nach mehr als 60 Tagen nach der Operation mit der adjuvanten Chemotherapie begonnen wird (22).</p> <p>In der Studie IMpower010 wurde bei 35,8 % der Patient:innen im Atezolizumab-Arm und 34,0 % im Kontrollarm erst nach mehr als 60 Tagen mit der adjuvanten Chemotherapie begonnen. Die adjuvante Chemotherapie war Teil der Rekrutierungsphase und erfolgte vor der Randomisierung. Da die Verteilung ausgeglichen ist, kann somit nicht davon ausgegangen werden, dass dies den Effekt von Atezolizumab einseitig beeinflusst hat oder gar bevorteilt. Eine von Roche nachträglich durchgeführte Subgruppenauswertung (≤ 60 Tage vs. > 60 Tage) zeigte weder beim Gesamtüberleben noch beim krankheitsfreien Überleben einen Beleg für eine Interaktion (3). Somit liegt keine Effektmodifikation für das Merkmal „Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie“ vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zeitraum bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie hatte keinen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das</p>	<p>durch Subgruppenauswertungen für die Patientinnen und Patienten mit ≤ 60 bzw. > 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie ausgeräumt werden. Insgesamt umfasst die Teilpopulation 106 Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm und 103 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. [...]</p> <p><u>zu Limitationen der Studie IMpower010</u></p> <p>In der Studie IMpower010 erfolgte der Ausschluss einer zerebralen Metastasierung entweder mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder mittels Computertomografie (CT)-Untersuchung. Gemäß Leitlinien ist allerdings nur das MRT das Verfahren der Wahl zur Detektion von Hirnmetastasen, so dass eine Unsicherheit besteht, ob Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden.</p> <p>Zusätzlich erfolgte der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie IMpower010 auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Basierend auf den im Dossier vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird ein Teil der Patientinnen und Patienten nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC nicht mehr den Stadien II bis IIIA zugeordnet.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsfreie Überleben. Somit hat der Beginn der adjuvanten Chemotherapie vor oder nach 60 Tagen keinen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Daten und bedingt auch keine Verzerrung der Studienergebnisse.</p> <p>d) cMRT vs cCT zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung bei Studieneinschluss der Studie IMpower010</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>Die alleinige Untersuchung mittels CT sei laut IQWiG nicht geeignet, um zerebrale Metastasen sicher auszuschließen. Es sei somit möglich, dass Patient:innen mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst wären. Angaben zum Einsatz von CT- und MRT-Untersuchungen des Schädels lege der pU nicht vor.</p> <p>Position Roche:</p> <p>Deutsche wie auch internationale Leitlinien empfehlen bevorzugt die Durchführung eines MRT des Schädels (cMRT) zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung und ein CT mit Kontrastmittel des Schädels (cCT) bei Kontraindikationen (2, 17, 18). Die europäische</p>	<p>Insgesamt bestehen somit Unsicherheiten dahingehend, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ESMO-Leitlinie berücksichtigt die unterschiedlichen Empfehlungen anderer Leitlinien und die auch per cMRT sehr geringe Rate an nachgewiesenen Hirnmetastasen in ihrer Empfehlung („<i>Screening for brain metastases by MRI might be useful in patients considered for curative therapy [III, B]</i>“ (17, 18). In der S3-Leitlinie wird ausgeführt, dass die Datenlage „spärlich“ ist und „systematische Untersuchungen zum Zusatznutzen der cMRT für Therapieentscheidungen fehlen“. Bisher liegt eine Konsultationsfassung der S3-Leitlinie vor (2).</p> <p>Es sollte weiterhin beachtet werden, dass auch durch ein cCT Hirnmetastasen diagnostiziert werden können. Nur bei etwa 5 % der Patient:innen im Stadium III, die keine Hirnmetastasen im cCT aufweisen, lassen sich per cMRT Läsionen nachweisen (23, 24). Unter krankheitsbiologischen Gesichtspunkten erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Prozentsatz bei Patient:innen im Stadium I oder II höher liegt.</p> <p>Insgesamt ist anzumerken, dass für die Umsetzung der Empfehlung für ein cMRT bei initialem Staging offensichtlich Hürden bestehen. So zeigte eine Umfrage, dass nur 85 % der Behandler:innen in Europa neurologisch asymptomatische Patient:innen aller Stadien hinsichtlich Hirnmetastasen untersuchen ließen und nur in 52 % dieser Fälle ein MRT durchgeführt wurde. Patient:innen mit Treiberalterationen und Patient:innen im Stadium III oder IV</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden häufiger untersucht (25). Eine Umfrage unter britischen Ärzt:innen ergab im Jahr 2014, dass die Hälfte der teilnehmenden Zentren gar keine Bildgebung des Schädels durchführten (26). Die Auswertungen des CRISP-Registers zeigen, dass auch in Deutschland die Empfehlung für die Durchführung eines cMRT nur teilweise umgesetzt wird. So erhalten nur knapp 50 % der Patient:innen in den Stadien I bis III ein cMRT und 10 % ein cCT. Ob die verbleibenden knapp 40 % gar keine Bildgebung des Schädels erhalten, bleibt unklar. Mögliche Hürden bzw. Kontraindikationen für den Einsatz des cMRT sind die oft zeitlich schlechte Verfügbarkeit von MRT-Untersuchungen sowie metallische Gegenstände wie z. B. Implantate in den Patient:innen, Schrittmacher und Klaustrophobie (23).</p> <p>Vor Einschluss in die Studie IMpower010 erhielten alle Patient:innen eine Schädelbildgebung, bevorzugt ein cMRT. Da es sich hierbei um eine Bedingung für den Einschluss in die Studie handelt und nicht eine Bildgebung, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurde, liegen keine konkreten Informationen zu den verwendeten Bildgebungen vor. Patient:innen, bei denen Hirnmetastasen nachgewiesen wurden, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Des Weiteren ist zu beachten, dass schon vor der operativen Resektion in kurativer Intention eine Bildgebung des Schädels erfolgen sollte. Da in die Studie IMpower010 Patient:innen nach erfolgreicher pathologischer kompletter</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Resektion eingeschlossen wurden, liegen Roche keine Informationen zum prä-operativen Staging vor.</p> <p>Bei Patient:innen der Studie IMpower010 wurde vor Einschluss mindestens eine Bildgebung des Schädels durchgeführt. Die Sensitivität des cMRT mag dem cCT geringfügig überlegen sein, dennoch kann auch das cCT Hirnmetastasen nachweisen und es gibt Kontraindikationen für die Durchführung eines cMRT. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass bei den Patient:innen in der Studie IMpower010 Hirnmetastasen zuverlässig ausgeschlossen wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der mögliche Einsatz eines cCT als alternative Bildgebung zu einem cMRT zum Einschluss in die Studie IMpower010 hat keinen relevanten Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse.</p> <p>e) Überführung der Stadieneinteilung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation auf die aktuell gültige 8. Auflage der TNM-Klassifikation</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird angeführt, dass aufgrund der Verschiebungen in der Stadieneinteilung durch die neue Auflage der UICC-Klassifikation einige Patient:innen in der</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungspopulation nicht mehr der Population zuzuordnen seien, für die gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht.</p> <p>Position Roche:</p> <p>Roche sieht die Patient:innen im Stadium II-IIIa nach UICC 7 als richtige Population an und möchte dies nachfolgend klarstellen und erläutern.</p> <p>Die Studien, die den Effekt der adjuvanten Chemotherapie in den frühen Stadien des NSCLC untersucht haben, wurden unter der 7. oder früheren Auflage der UICC-Klassifikationen durchgeführt (27–33). Die Ergebnisse dieser Studien haben dazu geführt, dass in die Leitlinien eine klare Empfehlung für die Gabe der adjuvanten Chemotherapie in den postoperativen Stadien II-IIIa nach UICC 7 aufgenommen wurde (17, 34).</p> <p>Seit dem Wechsel der UICC-Klassifikation hat es keine weiteren Studien gegeben, welche die adjuvante Chemotherapie untersucht haben. Da es keine prospektiv randomisierten Studien für die Gabe</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>der adjuvanten Chemotherapie unter der 8. UICC-Klassifikation gibt, kann nur eine Überführung der Tumorbeschreibungen von UICC 7 nach UICC 8 erfolgen. Die Benennung der Stadien, in welchen die Patient:innen von einer postoperativen Chemotherapie profitieren, muss daher angepasst werden. Die Stadien II-III A nach UICC 7 können nach UICC 8 als Stadien IIB –IIIB (mit N2-Deskriptor) genannt werden.</p> <p>Es ergeben sich daraus folgende relevante Punkte:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Die Patient:innen mit den Stadien II-III A nach UICC 7 sind das richtige Patientenkollektiv, für das prospektive randomisierte Daten für die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie vorliegen.2) Bei einer Überführung der Stadien von UICC 7 nach UICC 8 bleibt die Indikation für die gleichen Patient:innen bestehen, die Tumorbeschreibungen erhalten lediglich eine neue Benennung. Die Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie besteht daher für die Stadien IIB-III B (mit N2-Deskriptor) nach UICC 8. Dies entspricht den Stadien IIA-III A nach UICC 7.3) Bei der Überführung der Zulassungspopulation im Dossier von UICC 7 nach UICC 8 kann ein geringer Teil der Tumorbeschreibungen nicht eindeutig neu eingruppiert und nach UICC 8 benannt werden. Dies betrifft 33 Tumorbeschreibungen	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(15,8 %). Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie basierend auf den verfügbaren Studiendaten ändert sich dadurch jedoch nicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Verschiebungen der Tumorbeschreibungen zwischen UICC 7 und UICC 8 haben keinen Einfluss auf die Patientenpopulation, für die Evidenz zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie vorliegt. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie ist für die Zulassungspopulation sicher gegeben.</p> <p>f) EGFR- und ALK-Mutationsstatus in der Studie IMpower010</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>Atezolizumab ist gemäß Fachinformation in der adjuvanten Behandlung auf Patient:innen, die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, beschränkt (35). Bei ca. 45 % der Patient:innen in der vorgelegten Teilpopulation sei der EGFR- und ALK-Mutationsstatus jedoch unbekannt. Für einen Teil dieser Patient:innen sei das Vorliegen einer EGFR- oder ALK-Mutation laut IQWiG damit anzunehmen. Diese Patient:innen seien dementsprechend nicht vom Anwendungsgebiet umfasst.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position Roche:</p> <p>In der Studie IMpower010 erfolgte laut Protokoll eine zentrale Testung auf aktivierende EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen für Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Aufgrund der geringen Prävalenz von aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen bei plattenepithelialer Histologie war eine Testung für diese Tumore nicht verpflichtend. Lokal erhobene Befunde konnten jedoch dokumentiert werden. Dies steht im Einklang mit z.B. der deutschen S3-Leitlinie von 2018, welche ein Testung nur bei nicht-plattenepitheliale NSCLC empfohlen hatte (34). Die Empfehlung zur Testung wurde nun in der im Mai 2022 veröffentlichten neuen Konsultationsfassung auch auf plattenepitheliale Tumoren ausgeweitet (2).</p> <p>In der Studie IMpower010 war in der Zulassungspopulation die Aufschlüsselung der Patient:innen mit unbekanntem EGFR/ALK-Status in Abhängigkeit von der Histologie wie folgt (Tabelle 6):</p>	

Tabelle 6: Patient:innen mit unbekanntem EGFR/ALK-Status in Abhängigkeit von der Histologie (bezogen auf die gesamte Zulassungspopulation) aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation, Datenschnitt vom 21. Januar 2021

Histologie	EGFR-Mutations Status unbekannt (n=91/N=209)	ALK-Alteration unbekannt (n=98/N=209)
Nicht-plattenepithelial	7 (8 %)	13 (13 %)
Plattenepithelial	84 (92 %)	85 (87 %)

Gründe für den Anteil der unbekanntenen EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen bei nicht-plattenepithelialen Tumoren sind Testversagen bzw. ungültige Testergebnisse oder, dass Roche nicht ausreichendes Material für die Testung zur Verfügung stand.

Die Häufigkeiten für eine aktivierende und gezielt behandelbare EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Patient:innen mit plattenepitheliale NSCLC liegen im Bereich von 2,5 % bzw. 0-1 % (22, 36, 37). Bezogen auf die Zulassungspopulation bedeutet dies 2-3 Patient:innen mit unerkannter EGFR-Mutation bzw. 0-1 Patient:innen mit unerkannter ALK-Translokation und einer plattenepithelialen Histologie ihres Tumors.

Die Häufigkeit für aktivierende und gezielt behandelbare EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen bei Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie liegt im Bereich von 11,6-12,2 % bzw. 4,1 % (22, 36). Bezogen auf die Zulassungspopulation bedeutet dies 0-1 Patient:innen mit unbekannter EGFR-Mutation oder ALK-Status und einer nicht-plattenepithelialen Histologie ihres Tumors.

Vorgeschlagene Änderung:

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die nicht vorgesehene Testung der Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie und die fehlenden Informationen zu wenigen Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie hat vor dem Hintergrund der Seltenheit einer EGFR- bzw. ALK-Alteration keinen relevanten Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse.	
S.29 (I19), Z. 32ff und Z. 26ff	<p>4. Darstellung unerwünschter Ereignisse</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>Gemäß Dossievorlage seien neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als Systemorganklassen [SOCs] und bevorzugten Begriffen [PTs] nach Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) darzustellen, sofern sie bestimmte Häufigkeitsschwellen überschreiten. Der pU lege in Anhang 4 G des Dossiers Ergebnisse zu allen UEs nach SOC und PT vor ohne dabei jedoch die Häufigkeitsschwellen gemäß Dossievorlage zu berücksichtigen. Des Weiteren lege der pU für immunvermittelte UEs (UEs, schwerwiegende UEs, schwere UEs) keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vor. Zudem sei anzumerken, dass die Angaben des pU zu den unerwünschten Ereignissen unzureichend aufbereitet wären.</p> <p>Position Roche:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Nebenwirkungen</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT vor, ohne dabei die Häufigkeitsschwellen gemäß Dossievorlage zu berücksichtigen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens werden Auswertungen unter Verwendung der Schwellenwerte der Dossievorlage vorgelegt. Zusätzlich ist die im Dossier vorgelegte Auswertung der immunvermittelten UE (UE, schwerwiegende UE, schwere UE) nicht geeignet, die immunvermittelten UE umfassend abzubilden.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Roche stellt aus Transparenzgründen (analog zu den bisherigen Verfahren) alle Ergebnisse der UE, SUE und UE \geq Grad 3 nach SOC/PT im vorgelegten Dossier vollumfänglich dar. Roche liefert die Aufbereitung nach Schwellenwerten jedoch nach (siehe Tabelle 7 am Ende des Dokuments). In der Darstellung der UE nach SOC/PT und Schwellenwerten zeigt sich bei den schweren und schwerwiegenden UE (SUE) lediglich bei den SUE für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ eine Häufigkeit von über 5%.</p> <p>Die separate Bewertung der Gesamtraten von AESI ist beim Vergleich von Studienarmen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (z. B. Checkpoint-Inhibition gegenüber Chemotherapie), unterschiedlicher Verabreichung (z. B. i. v.- vs. orale Therapie) bzw. beim Vergleich einer aktiven Intervention (Atezolizumab) mit einer observativen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten) nicht zielführend. AESI werden vom Hersteller speziell für das zu prüfende Arzneimittel definiert, und insofern treten diese Ereignisse im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm zwangsläufig gehäuft auf. Falls die einzelnen AESI für die Patient:innen relevant waren (z. B. weil sie schwer oder schwerwiegend waren bzw. zum Abbruch der Behandlung führten), wurden sie in den entsprechenden Kategorien der Verträglichkeit bereits bewertet. Eine separate Bewertung der AESI als eigene</p>	<p>In der Studie IMpower010 traten in beiden Studienarmen bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE</i></p> <p>Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE liegen keine verwertbaren Daten vor.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kategorie führt damit zu einer „Doppelzählung“ und verfälscht die Saldierung von Nutzen und Risiken einer Behandlung.</p> <p>In der Zulassungspopulation traten mit einer Zahl von 88 gegenüber 11 zwar mehr AESI unter Atezolizumab-Therapie als im Kontrollarm auf, allerdings waren diese zum Großteil von milder bis moderater Ausprägung und mehrheitlich reversibel.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Darstellung der UE nach SOC/PT und Schwellenwerte ändert nicht die Aussagen zur Verträglichkeit im Dossier.</p> <p>Aufgrund des wirkstoffspezifischen Konzepts der AESI und einer fehlenden aktiven Intervention im Kontrollarm war eine Häufung der untersuchten AESI unter Therapie mit Atezolizumab zu erwarten.</p>	<p><i>Weitere spezifische UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich wegen mehrerer negative Effekte bei SUE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Atezolizumab feststellen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation): Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 04.07.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5872/2022_07_04_Modul4A_Atezolizumab.pdf [aufgerufen am: 04.11.2022].
2. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Konsultationsfassung der Langversion 2.01 AWMF-Registernummer: 020/007OL. Stand: Mai 2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.01.pdf [aufgerufen am: 25.08.2022].
3. Roche Pharma AG. Zusätzliche Analysen der Studie IMpower010.: Stand: 04.11.2022; 2022.
4. Hwang DM, Albaqer T, Santiago RC, Weiss J, Tanguay J, Cabanero M et al. Prevalence and Heterogeneity of PD-L1 Expression by 22C3 Assay in Routine Population-Based and Reflexive Clinical Testing in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 16(9):1490–500, 2021. doi: 10.1016/j.jtho.2021.03.028.
5. Kim S, Koh J, Kwon D, Keam B, Go H, Kim YA et al. Comparative analysis of PD-L1 expression between primary and metastatic pulmonary adenocarcinomas. *Eur J Cancer*; 75:141–9, 2017. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.004.
6. Shen X, Wang Y, Jin Y, Zheng Q, Shen L, Chen Y et al. PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: heterogeneity by pathologic types, tissue sampling and metastasis. *J Thorac Dis*; 13(7):4360–70, 2021. doi: 10.21037/jtd-21-388.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Cemiplimab (D-705): Stand: 06. Dezember 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-721/2021-12-06_Wortprotokoll_Cemiplimab_D-705.pdf [aufgerufen am: 02.11.2022].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Pralsetinib (D-757): Stand: 25. April 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-770/2022-04-25_Wortprotokoll_Pralsetinib_D-757.pdf [aufgerufen am: 02.11.2022].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie): Stand: 28.01.2020. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/> [aufgerufen am: 02.11.2022].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel): Stand: 19.09.2019. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#dossier> [aufgerufen am: 02.11.2022].
11. International Council for Harmonisation (ICH). GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1): Date: 10 June 1996. URL:

- https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf [aufgerufen am: 18.04.2019].
12. International Council for Harmonisation (ICH). STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS - E9: ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE Current Step 4 version; dated 5 February 1998. URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Osimertinib (D-701): Stand: 8. November 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-713/2021-11-08_Wortprotokoll_Osimertinib_D-701.pdf [aufgerufen am: 03.11.2022].
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung) [vom 2. Juli 2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz) [vom 15. Juli 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
 16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: Juli 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc> [aufgerufen am: 25.08.2022].
 17. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
 18. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
 19. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*; 40(12):1356–84, 2022. doi: 10.1200/JCO.21.02528.
 20. NCCN. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2022: Stand: 26. September 2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [aufgerufen am: 03.11.2022].
 21. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC, Herbst RS et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol*; 3(5):610–9, 2017. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5829.
 22. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)-Studien-gGmbH, iOMEDICO. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III. Interim analysis 2021: Database cut 30.06.2021; 2021.
 23. Hendriks LEL, Bootsma GP, Ruyscher DKM de, Scheppers NAM, Hofman PAM, Brans BT et al. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small cell

- lung cancer: Is there additive value of magnetic resonance imaging above a contrast-enhanced computed tomography of the brain? *Lung Cancer*; 80(3):293–7, 2013. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.02.006.
24. Schoenmaekers J, Hofman P, Bootsma G, Westenend M, Booij M de, Schreurs W et al. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small-cell lung cancer, magnetic resonance imaging or computed tomography? A prospective study. *Eur J Cancer*; 115:88–96, 2019. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.017.
 25. Levy A, Faivre-Finn C, Hasan B, Maio E de, Berghoff AS, Girard N et al. Diversity of brain metastases screening and management in non-small cell lung cancer in Europe: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group survey. *Eur J Cancer*; 93:37–46, 2018. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.067.
 26. Hudson BJ, Crawford MB, Curtin JJ. Brain imaging in lung cancer patients without symptoms of brain metastases: a national survey of current practice in England. *Clin Radiol*; 70(6):610–3, 2015. doi: 10.1016/j.crad.2015.02.007.
 27. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 350(4):351–60, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa031644.
 28. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 352(25):2589–97, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa043623.
 29. Douillard J-Y, Rosell R, Lena M de, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association ANITA): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 7(9):719–27, 2006. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X.
 30. Sedrakyan A, van der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 128(3):414–9, 2004. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.04.027.
 31. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*; 26(21):3552–9, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
 32. Chen Y-Y, Wang L-W, Wang S-Y, Wu B-B, Wang Z-M, Chen F-F et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*; 8:2033–43, 2015. doi: 10.2147/OTT.S88700.
 33. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; (3):CD011430, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD011430.
 34. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL. Stand: Februar 2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf [aufgerufen am: 25.08.2022].
 35. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: Juli 2022. URL: www.fachinfo.de [aufgerufen am: 03.11.2022].
 36. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage

- III/IV non-small cell lung cancer in Germany: An observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 24(8):1254–61, 2015. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1149.
37. Lam VK, Tran HT, Banks KC, Lanman RB, Rinsurongkawong W, Peled N et al. Targeted Tissue and Cell-Free Tumor DNA Sequencing of Advanced Lung Squamous-Cell Carcinoma Reveals Clinically Significant Prevalence of Actionable Alterations. *Clin Lung Cancer*; 20(1):30-36.e3, 2019. doi: 10.1016/j.clcc.2018.08.020.

Unerwünschte Ereignisse: Aufbereitung nach Schwellenwerten

Tabelle 7: Ergebnisse für Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen aus RCT IMpower010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation-SAF

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Beobachtendes Abwarten		Behandlungseffekt
Pop	SOC/PT	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
IMpower010 - Zweiter Datenschnitt vom 18. April 2022						
UE bei ≥ 10 % der Patien:innen in mindestens einem Arm						
SAF	SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	104	12 (11,5)	101	7 (6,9)	1,81 [0,71; 4,60]; p = 0,2060
	SOC Endokrine Erkrankungen	104	17 (16,3)	101	2 (2,0)	9,53 [2,20; 41,31]; p = 0,0002
	PT Hypothyreose	104	11 (10,6)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; p = 0,0005
	SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	104	23 (22,1)	101	12 (11,9)	2,07 [1,03; 4,17]; p = 0,0370
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	104	25 (24,0)	101	12 (11,9)	2,27 [1,14; 4,53]; p = 0,0163
	PT Pyrexia	104	11 (10,6)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; p = 0,0008
	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	104	45 (43,3)	101	35 (34,7)	1,52 [0,98; 2,37]; p = 0,0619
	PT Nasopharyngitis	104	8 (7,7)	101	13 (12,9)	0,63 [0,26; 1,53]; p = 0,3060
	SOC Untersuchungen	104	34 (32,7)	101	9 (8,9)	4,46 [2,13; 9,32]; p < 0,0001
	SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	104	20 (19,2)	101	12 (11,9)	1,69 [0,83; 3,46]; p = 0,1457
	SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	104	31 (29,8)	101	17 (16,8)	2,10 [1,16; 3,81]; p = 0,0121
	PT Arthralgie	104	13 (12,5)	101	5 (5,0)	2,81 [1,00; 7,88]; p = 0,0404
	SOC Erkrankungen des Nervensystems	104	26 (25,0)	101	23 (22,8)	1,17 [0,67; 2,06]; p = 0,5758
	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	104	31 (29,8)	101	20 (19,8)	1,74 [0,99; 3,09]; p = 0,0529
	PT Husten	104	15 (14,4)	101	10 (9,9)	1,58 [0,70; 3,53]; p = 0,2644
	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	104	36 (34,6)	101	6 (5,9)	7,32 [3,08; 17,39]; p < 0,0001
PT Pruritus	104	12 (11,5)	101	2 (2,0)	6,53 [1,46; 29,18]; p = 0,0046	
UE Grad ≥3 bei ≥ 5 % der Patien:innen in mindestens einem Arm						
SAF	Keine Ereignisse					

Studie – Cut-off		Atezolizumab		Beobachtendes Abwarten		Behandlungseffekt
Pop	SOC/PT	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
SUE bei ≥ 5 % der Patien:innen in mindestens einem Arm						
SAF	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	104	7 (6,7)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; p = 0,0083
Patienten mit UE ≥ 1 % und mindestens 10 Patienten in mindestens einem Arm						
SA	SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	104	12 (11,5)	101	7 (6,9)	1,81 [0,71; 4,60]; p = 0,2060
	SOC Endokrine Erkrankungen	104	17 (16,3)	101	2 (2,0)	9,53 [2,20; 41,31]; p = 0,0002
	PT Hypothyreose	104	11 (10,6)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; p = 0,0005
	SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	104	23 (22,1)	101	12 (11,9)	2,07 [1,03; 4,17]; p = 0,0370
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	104	25 (24,0)	101	12 (11,9)	2,27 [1,14; 4,53]; p = 0,0163
	PT Pyrexia	104	11 (10,6)	101	0 (0)	n.b. [0; n.b.]; p = 0,0008
	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	104	45 (43,3)	101	35 (34,7)	1,52 [0,98; 2,37]; p = 0,0619
	PT Nasopharyngitis	104	8 (7,7)	101	13 (12,9)	0,63 [0,26; 1,53]; p = 0,3060
	SOC Untersuchungen	104	34 (32,7)	101	9 (8,9)	4,46 [2,13; 9,32]; p < 0,0001
	SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	104	20 (19,2)	101	12 (11,9)	1,69 [0,83; 3,46]; p = 0,1457
	SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	104	31 (29,8)	101	17 (16,8)	2,10 [1,16; 3,81]; p = 0,0121
	PT Arthralgie	104	13 (12,5)	101	5 (5,0)	2,81 [1,00; 7,88]; p = 0,0404
	SOC Erkrankungen des Nervensystems	104	26 (25,0)	101	23 (22,8)	1,17 [0,67; 2,06]; p = 0,5758
	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	104	31 (29,8)	101	20 (19,8)	1,74 [0,99; 3,09]; p = 0,0529
	PT Husten	104	15 (14,4)	101	10 (9,9)	1,58 [0,70; 3,53]; p = 0,2644
	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	104	36 (34,6)	101	6 (5,9)	7,32 [3,08; 17,39]; p < 0,0001
	PT Pruritus	104	12 (11,5)	101	2 (2,0)	6,53 [1,46; 29,18]; p = 0,0046
a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test						
n.b.: nicht berechenbar						

5.2 Stellungnahme: Eisai GmbH

Datum	27.10.2022
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq® Verfahrensnummer: 2022-07-15-D-828
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“ (Eisai 2022) • „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai 2022) • „Lenvima® ist indiziert in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.“ (Eisai 2022) 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das 2022 59 700 Patientinnen und Patienten herangezogen.</p> <p>Dies liegt niedriger als die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anzahl von 64 922 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 bis 83,6 % (43 939 bis 49 909).

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des sog. LEAP-Studienprogrammes (Lenvatinib + Pembrolizumab) werden u.a. die folgenden Indikationserweiterungen angestrebt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Tumormutationen bei Erwachsenen (Erstlinientherapie, vorläufiges Anwendungsgebiet). <p>Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006 läuft seit März 2019. Mit einer Einreichung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wird im März 2023 gerechnet.</p> <ul style="list-style-type: none">• Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Tumormutationen bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Therapie mit einem PD 1/PD-L1 Inhibitor und Platin-basierter Chemotherapie, sequenziell oder als Kombinationstherapie (Zweitlinientherapie, vorläufiges Anwendungsgebiet). <p>Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008 läuft seit Juni 2019. Mit einer Einreichung bei der EMA wird im Februar 2023 gerechnet.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Tecentriq® lautet:</p>	<ol style="list-style-type: none">9. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird hinsichtlich der Stadien IIA (2,2%), IIB (7,8%) bis IIIA (12,3%) unterteilt. Es ergibt sich eine Spanne von 9 794 bis 11 125.10. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion ergibt laut pharmazeutischen Unternehmer 58,2 % (5 700 bis 6 476). Davon erhalten 87,4 bis 89,7% laut pharmazeutischen Unternehmer eine vollständige Resektion (4982 bis 5808).11. Eine adjuvante Chemotherapie erhalten laut pharmazeutischen Unternehmer 63,1% bis 66,2% der resezierten Patientinnen und Patienten (3 144 bis 3 845).12. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation liegt laut pharmazeutischen Unternehmer bei 10,3 % bis 14,2 % (324 bis 546), mit ALK liegt bei 2 % bis 5,1 % (63 bis 196). Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR und ALK-Mutationen liegt dementsprechend bei 2757 bis 3103.13. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % liegt laut pharmazeutischen Unternehmer bei 28,9 % (794 bis 897).14. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 %³ ergeben sich 704 bis 792 Patientinnen und Patienten.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• „Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK (anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.“ (Roche 2022) <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab/Tecentriq® im Anwendungsgebiet nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>In Teil II Kapitel 1.3 des IQWiG Berichtes Nr. 1435 stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die von dem Hersteller Roche Pharma AG vorgenommene Ableitung der Zielpopulation für Atezolizumab dar und bewertet diese Vorgehensweise. Nach den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine Spanne von 592 bis 688 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. (IQWiG 2022)</p> <p>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für die Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen, wird wie folgt durch das IQWiG kommentiert:</p>	<p>Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt liegt die vom pU geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Für die Obergrenze können sich unter Berücksichtigung ergänzender und zum Teil aktuellerer Quellen auch höhere Patientenzahlen ergeben.“ (IQWiG 2022)</p> <p>Der Kommentar ist insoweit nicht nachvollziehbar, da das IQWiG nicht explizit ausführt, in welchem konkreten Ausmaß die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Obergrenze der Zielpopulation höher liegen könnte.</p> <p>Das IQWiG führt hierzu teilweise keine ausreichenden Daten und Referenzen an. Somit kann das Ausmaß der grundsätzlich möglichen Unterschreitung der Obergrenze nicht quantifiziert werden.</p> <p>Eisai bittet das IQWiG um eine Konkretisierung (inklusive Quellenangaben) der Vorschläge zur Ableitung der Zielpopulation, die nicht zu einer Unterschätzung der Obergrenze führen.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

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

Literaturverzeichnis

- Eisai (2022). Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand April 2022. Lenvatinib. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. Abgerufen am: 25.10.2022.
-
- IQWiG (2022). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1435. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5874/2022-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-828.pdf. Abgerufen am: 25.10.2022.
-
- Roche (2022). Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1200 mg. Stand Juli 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. Abgerufen am: 25.10.2022.
-

5.3 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	28.10.2022
Stellungnahme zu	Atezolizumab - Tecentriq® (2022-07-15-D-828)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17.10.2022 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 im folgenden Anwendungsgebiet:</p> <p>Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1 (Programmed death-ligand 1) - Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) - mutiertes oder ALK (anaplastische-Lymphomkinase) - positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien) (Europäische Kommission, 2022).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu folgendem Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022)</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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (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 platinbasierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische Kommission, 2021a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2021b) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Atezolizumab.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die 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>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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. (2021a). Afatinib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved May 30, 2022, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [2]. Europäische Kommission. (2021b). Nintedanib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved May 30, 2022, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [3]. Europäische Kommission. (2022). Atezolizumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved October 28, 2022, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=n
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2022). IQWiG-Berichte – Nr. 1435 Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved October 28, 2022, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5874/2022-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-828.pdf

5.4 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	02.11.2022
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentriq®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.8 Zeile 3-39	<p>Anmerkungen: <i>„Zum 1. Datenschnitt (Januar 2021) hatten im Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Teilpopulation insgesamt 43 Patientinnen und Patienten ein Rezidiv. Bei lediglich 25 (58 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm wurde eine systemische Folgetherapie durchgeführt, maximal 20 (47 %) Patientinnen und Patienten erhielten einen Immuncheckpoint-Inhibitor. Mindestens 23 (53 %) der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv erhielten somit keine adäquate Folgetherapie. Aus den Angaben in Modul 4 A des Dossiers geht nicht hervor, warum nicht nahezu alle Patientinnen und Patienten nach dem Auftreten eines Rezidivs leitlinienkonform mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt wurden bzw. aus welchen Gründen bei 18 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde“ ... „Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie IMpower010 sind daher nicht interpretierbar.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Gabe der Folgetherapien sollte akzeptiert und der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u> Gesamtüberleben</p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl für den 1. Datenschnitt als auch für den 2. Datenschnitt nicht hervorgeht, aus welchen Gründen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung:</u></p> <p>Die Entscheidung für eine Folgetherapie und deren Art erfolgt patientenindividuell durch den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin und bildet daher den Versorgungsalltag, die Verfügbarkeit der Therapien und die Leitliniensituation in den jeweiligen an der Studie beteiligten Ländern direkt ab.</p> <p>Aus diesem Grund ist der Endpunkt Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da die Versorgungssituation anhand der Folgetherapien adäquat abgebildet wurde.</p>	<p>systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu durchgeführten Operationen und Strahlentherapien bei den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach. Er führt dazu aus, dass insbesondere bei lokoregionären Rezidiven eine alleinige Operation oder Bestrahlung eine adäquate Folgetherapie darstellen kann. Aus den Angaben ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm Operationen und Strahlentherapien zu einem Großteil zur Behandlung von Fernmetastasen (entsprechend befanden sich die Patientinnen und Patienten im Stadium IV, regelhaft palliative Therapiesituation) und nicht von lokoregionären Rezidiven durchgeführt wurden. Zwar ist es möglich, dass (wie ebenfalls vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben) auch bei Patientinnen und Patienten mit einzelnen Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder Strahlentherapie angezeigt ist, jedoch ist im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung, auch unter Berücksichtigung des Therapiestandards zum Zeitpunkt der Studie, davon auszugehen, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Indikation für eine systemische Folgetherapie – mit leitlinienkonformem Einsatz von</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie – besteht. Es ist daher weiterhin zu kritisieren, dass im Vergleichsarm mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie und mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten keine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor erhielten und sich dies auch zum 2. Datenschnitt nicht maßgeblich ändert. Die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben sind somit auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht quantifizierbar.
S. I.10 Zeile 26-31	<p>Anmerkungen: „Der pU legt für immunvermittelte UEs (UEs, schwerwiegende UEs, schwere UEs) keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vor. Stattdessen stellt er in Modul 4 A im Rahmen der Auswertungen der spezifischen UEs von besonderem Interesse (AESI) lediglich Ergebnisse für einzelne Kategorien der immunvermittelten UEs dar. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist daher nicht geeignet, die immunvermittelten UEs umfassend abzubilden.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Analysen zu den unerwünschten Ereignissen sollten akzeptiert werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT vor, ohne dabei die Häufigkeitsschwellen gemäß Dossievorlage zu berücksichtigen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens werden Auswertungen unter Verwendung der Schwellenwerte der Dossievorlage vorgelegt. Zusätzlich ist die im Dossier vorgelegte Auswertung der immunvermittelten UE (UE, schwerwiegende UE,</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung:</u></p> <p>Wie in einer Studie gezeigt werden konnte, sind nicht alle der geforderten Analysen zu den unerwünschten Ereignissen tatsächlich für die Nutzenbewertung notwendig. Nur 52 % der Analysen zu unerwünschten Ereignissen, die vom pharmazeutischen Unternehmen im Dossier präsentiert wurden sind letztlich für die Nutzenbewertung herangezogen worden (AMS GmbH 2021). Weiterhin wurde das Nutzen-Risiko-Profil von der EMA als akzeptable befunden (EMA 2022).</p>	<p>schwere UE) nicht geeignet, die immunvermittelten UE umfassend abzubilden.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie IMpower010 traten in beiden Studienarmen bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE</i></p> <p>Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p><i>Weitere spezifische UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich wegen mehrerer negative Effekte bei SUE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Atezolizumab feststellen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Advanced Medical Services (AMS) GmbH 2021. New requirements for AMNOG-dossiers: Investigation of considered evaluations in the context of the benefit assessment by IQWiG and G-BA, abgerufen am: 28.10.2022.
 -
2. European Medicines Agency (EMA) 2022. Tecentriq : EPAR - Product information. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf, abgerufen am: 28.10.2022.
 -

5.5 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	02. November 2022
Stellungnahme zu	Atezolizumab
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 28, Zeile 10 ff.	<p>Zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten, platinbasierten Chemotherapie</p> <p>Anmerkung: „In der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie IMpower010 betrug der zeitliche Abstand zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie bei ca. 35 % der Patientinnen und Patienten > 60 Tage [...] Ob und in welchem Umfang auch im deutschen Versorgungskontext eine adjuvante Chemotherapie trotz eines zeitlichen Abstands von > 60 Tage nach Operation begonnen wird, ist unklar.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: MSD weist darauf hin, dass Wundheilung und Verlauf der Genesung nach Operation variabel sind und nicht zuletzt abhängig von Art und Umfang des Eingriffs. Der postoperative Zustand des Patienten ist aber essenziell für die Verträglichkeit und damit auch für die Eignung des Patienten für eine adjuvante, platinbasierte Chemotherapie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Begründung: [...] Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen bzw. einen unbekanntem Mutationsstatus dieser Gene aufweisen. Im Rahmen der Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zum EGFR- und ALK-Mutationsstatus vor, die klarstellen, dass ca. 90 % der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus eine plattenepitheliale Tumorhistologie aufwiesen, sodass bei fast allen dieser Patientinnen und Patienten auch ohne explizite Testung ein negativer Mutationsstatus angenommen werden kann. Eine weitere Unsicherheit, die hinsichtlich des zeitlichen Abstands von mehr als 60 Tage zwischen Tumorresektion</p>

	<p>MSD geht davon aus, dass es auch im deutschen Versorgungskontext Patienten gibt mit post-operativen Komplikationen und längeren Rekonvaleszenz-Zeit, die trotz eines zeitlichen Abstands von > 60 Tagen nach Operation von einer adjuvanten, Platin-basierten Chemotherapie profitieren können. MSD sieht daher die Ausweitung auf einen Zeitraum über 60 Tage post-OP als hinreichend durch Daten gesichert [1] und im Sinne der Patienten als sinnvoll an.</p>	<p>und adjuvanter Chemotherapie in der Dossierbewertung vom IQWiG angemerkt wurde, konnte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch Subgruppenauswertungen für die Patientinnen und Patienten mit ≤ 60 bzw. > 60 Tage zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie ausgeräumt werden. Insgesamt umfasst die Teilpopulation 106 Patientinnen und Patienten im Atezolizumab-Arm und 103 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. [...]</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

[1] Salazar, Michelle C et al. "Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery." *JAMA oncology* vol. 3,5 (2017): 610-619.
doi:10.1001/jamaoncol.2016.5829

5.6 Stellungnahme: Ipsen Pharma GmbH

Datum	04. November 2022
Stellungnahme zu	Atezolizumab / Tecentriq Vorgangsnummer 2022-07-15-D-828
Stellungnahme von	<i>Ipsen Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 17.10.2022 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Atezolizumab, Handelsname Tecentriq®, in der folgenden Indikation [1]:</p> <p>Adjuvante Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK (anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgendem Thema:</p> <p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat ein Dossier zu Atezolizumab vorgelegt, welches sich entsprechend der Zulassung zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bezieht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie ist beobachtendes Abwarten. Der pU legte im Dossier die Studie IMpower010 vor, die Atezolizumab gegen BSC vergleicht.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bewertet die Abweichung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung veröffentlicht am 17.10.2022 folgendermaßen: „Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen entsprechen zwar nicht vollständig den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinien, das Untersuchungsregime in der Studie IMpower010 wird jedoch grundsätzlich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.“ [1]</p> <p>PUs steht häufig nur die Zulassungsstudie als Evidenzgrundlage für das Dossier zur Verfügung, die weit vor Bekanntwerden der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, initiiert wurde. Daher ist es herausfordernd den Vorgaben des G-BA gerecht zu werden. Wir begrüßen daher den pragmatischen Ansatz BSC als Erfüllung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuerkennen.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma 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)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1435. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5874/2022-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-828.pdf. [Zugriff am: 04.11.2022]

5.7 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	07.11.2022
Stellungnahme zu	Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte – Nr. 1435
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit dem 07.06.2022 ist Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie zugelassen zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien) [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 17.10.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [2]. Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Atezolizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) von BMS ist zur Behandlung des NSCLC zugelassen [3].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anerkennung der Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität und Morbidität</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) wurde die Studie IMpower010 herangezogen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u> <i>Gesamtüberleben</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie IMpower010 ist eine offene, kontrollierte, randomisierte Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab bei Patient:Innen mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie untersucht. Die Wirkung von Atezolizumab wurde mit Best supportive Care (BSC) verglichen.</p> <p>In der Studie zeigte sich unter Atezolizumab ein deutlicher Vorteil für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-free survival). Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden, wurde unter Atezolizumab um 51% verringert. Der Vorteil im DFS setzt sich in einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben fort. Unter Atezolizumab wurde das Risiko zu versterben im Vergleich zu zVT um 55% gesenkt [4].</p> <p>Laut IQWiG sind die vorgelegten Daten jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da insgesamt keine verwertbaren Daten für eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorliegen [2].</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass für den Endpunkt DFS und Rezidivrate ausschließlich Ergebnisse für den 1. Datenschnitt vom Januar 2021 vorliegen, nicht jedoch für den 2. Datenschnitt vom April 2022, weshalb laut IQWiG die vorliegenden Daten zum DFS nicht verwertbar sind.</p> <p>Der Datenschnitt vom Januar 2021 ist eine präspezifizierte Interimsanalyse zum Endpunkt DFS. Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Trennung der Kaplan-Meier Kurven. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Zulassung für Atezolizumab im vorliegenden AWG von der EMA erteilt. Aus Sicht von BMS sollten diese Ergebnisse auch für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl für den 1. Datenschnitt als auch für den 2. Datenschnitt nicht hervorgeht, aus welchen Gründen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu durchgeführten Operationen und Strahlentherapien bei den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach. Er führt dazu aus, dass insbesondere bei lokoregionären Rezidiven eine alleinige Operation oder Bestrahlung eine adäquate Folgetherapie darstellen kann. Aus den Angaben ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm Operationen und Strahlentherapien zu einem Großteil zur Behandlung von Fernmetastasen (entsprechend befanden sich die Patientinnen und Patienten im Stadium IV, regelhaft palliative Therapiesituation) und nicht von lokoregionären Rezidiven durchgeführt wurden. Zwar ist es möglich, dass (wie ebenfalls vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben) auch bei Patientinnen und Patienten mit einzelnen Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben sind laut IQWiG aufgrund von unzureichender Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rahmen der Folgetherapie im Vergleichsarm nicht interpretierbar.</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass nicht alle Patient:Innen im Kontrollarm nach Auftreten eines Rezidivs mit Immuncheckpoint-Inhibitoren leitlinienkonform im Rahmen der ersten Folgetherapie behandelt wurden. Laut IQWiG wurden die Patient:Innen mit Rezidiv deshalb nicht adäquat therapiert [2].</p> <p>Laut den aktuellen Leitlinien zum NSCLC werden für inoperable Patienten im Stadium III nach einer Radiochemotherapie oder für Patienten im Stadium IV Immuncheckpoint-Inhibitoren empfohlen, die hier grundsätzlich als Folgetherapie betrachtet werden können [5].</p> <p>Für Patient:Innen im inoperablen Stadium III ist allerdings eine Radiochemotherapie Voraussetzung für den Einsatz des Immuncheckpoint-Inhibitors Durvalumab.</p> <p>Aus Sicht von BMS sollte im Zusammenhang mit den Folgetherapien die Art des Rezidivs berücksichtigt werden. Nicht alle Patient:Innen im AWG werden nach Auftreten eines Rezidivs in das inoperable Stadium III oder in das Stadium IV übergehen. Falls sich ein Lokalrezidiv entwickelt hat, befinden sich die Patient:Innen noch im Stadium II und eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wird hier von den Leitlinien nicht empfohlen.</p>	<p>Strahlentherapie angezeigt ist, jedoch ist im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung, auch unter Berücksichtigung des Therapiestandards zum Zeitpunkt der Studie, davon auszugehen, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Indikation für eine systemische Folgetherapie – mit leitlinienkonformem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie – besteht. Es ist daher weiterhin zu kritisieren, dass im Vergleichsarm mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie und mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten keine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor erhielten und sich dies auch zum 2. Datenschnitt nicht maßgeblich ändert. Die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben sind somit auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht quantifizierbar.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Rezidivrate</i></p> <p>Das krankheitsfreie Überleben (DFS) wird in der Studie IMpower010 als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat: erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, Auftreten eines neuen primären NSCLC, Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammengefasst kann aus Sicht von BMS nicht allgemein gefordert werden, dass alle Patient:Innen im Kontrollarm nach Auftreten eines Rezidivs mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt werden sollten. Die Auswahl der Folgetherapie bzw. die Entscheidung, ob eine Folgetherapie überhaupt sinnvoll ist, sollte vielmehr patientenindividuell entschieden werden.</p> <p>Aus Sicht von BMS sollten die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt umfasst in der Studie IMpower010 folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lokales Rezidiv – Regionales Rezidiv – Fernrezidiv – ZNS-Metastase – Neues primäres NSCLC – Tod ohne Rezidiv <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen ausschließlich für den 1. Datenschnitt vom Januar 2021 vor. Diese decken nur ca. 70 % des Beobachtungszeitraums der Studie IMpower010 ab. Obwohl durch die längere Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt Daten mit einem höheren Informationsgehalt zur Verfügung stehen, werden diese sowohl im Dossier als auch im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass zwei präspezifizierte Analysen des DFS durchgeführt werden: Die Interimsanalyse im Januar 2021 und die finale Analyse voraussichtlich Ende 2023. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers wäre zur Einhaltung internationaler Standards und</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Guidelines zu Good Clinical Practice keine Auswertung des DFS zum 2. Datenschnitt möglich. Zusätzlich führt er an, dass die Interimsanalyse bereits Grundlage für die europäische Zulassung bildet und aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers daher ausreichend sei.</p> <p>Diesem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird nicht gefolgt. Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für die vorgelegten Datenschnitte entsprechende Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte vorzulegen, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Daher verbleibt die Kritik am Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens und es wird festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Morbidität aus der Studie IMpower010 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.</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)

Literaturverzeichnis

Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq[®], 07.2022

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr 1435. 2022

Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation OPDIVO[®], 09.2022

Roche Pharma AG. Atezolizumab (Tecentriq[®]) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. 2022.

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. 2022

5.8 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.11.2022
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Oktober 2022 eine Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Atezolizumab ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Das Institut hat die vorgelegte Studie trotz der Vorteile beim Gesamtüberleben und Krankheitsfreien Überleben nicht berücksichtigt, da es von einer unzureichenden systemischen Therapie nach Rezidiv im Kontrollarm ausgeht. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Daten zum Gesamtüberleben in der Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Bewertung des IQWiG relevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben (mit hoch signifikanten Vorteilen zugunsten von Atezolizumab mit HR 0,45 [0,24; 0,85]; $p = 0,0116$) nicht berücksichtigt wurden. Das IQWiG begründet dies damit, dass angeblich „von einer unzureichenden systemischen Therapie der Patientinnen und Patienten nach Rezidiv im Vergleichsarm ausgegangen werden“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>muss. Diese Vorgehensweise ist aus Sicht des vfa unverhältnismäßig, insb. aufgrund des hohen Stellenwerts des Endpunktes Gesamtüberleben in dieser Therapiesituation. Insg. ist der Ausschluss dieser wichtigen Ergebnisse, selbst bei bestehenden Restunsicherheiten, nicht gerechtfertigt. Ebenso unverhältnismäßig erscheint der Ausschluss der Ergebnisse zu Rezidiven und DFS, die in dieser Therapiesituation eine besondere Relevanz aufweisen. Hierfür werden Daten aus dem letztem für diesen Endpunkten präspezifizierten und geplanten Datenschnitt vorgelegt. Dieser Daten sollten daher zwingend vom G-BA herangezogen werden.</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl für den 1. Datenschnitt als auch für den 2. Datenschnitt nicht hervorgeht, aus welchen Gründen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu durchgeführten Operationen und Strahlentherapien bei den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach. Er führt dazu aus, dass insbesondere bei lokoregionären Rezidiven eine alleinige Operation oder Bestrahlung eine adäquate Folgetherapie darstellen kann. Aus den Angaben ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm Operationen und Strahlentherapien zu einem Großteil zur Behandlung von Fernmetastasen (entsprechend befanden sich die Patientinnen und Patienten im Stadium IV, regelhaft palliative Therapiesituation) und nicht von lokoregionären Rezidiven durchgeführt wurden. Zwar ist es möglich, dass (wie ebenfalls vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben) auch bei Patientinnen und Patienten mit einzelnen Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Strahlentherapie angezeigt ist, jedoch ist im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung, auch unter Berücksichtigung des Therapiestandards zum Zeitpunkt der Studie, davon auszugehen, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Indikation für eine systemische Folgetherapie – mit leitlinienkonformem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie – besteht. Es ist daher weiterhin zu kritisieren, dass im Vergleichsarm mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie und mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten keine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor erhielten und sich dies auch zum 2. Datenschnitt nicht maßgeblich ändert. Die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben sind somit auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht quantifizierbar.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

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

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:	

5.9 Stellungnahme: AIO, DGHO, DGP (Pneumologie)

Datum	7. November
Stellungnahme zu	Atezolizumab
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGP (Pneumologie)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Nutzenbewertung von Atezolizumab (Tecentriq®) beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist das erste Verfahren zum Einsatz eines Immuncheckpoint-Inhibitors in einem frühen Erkrankungsstadium. Atezolizumab ist indiziert zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und nach platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hohem Rezidivrisiko bei Nachweis einer PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen und fehlendem Nachweis von <i>EGFR</i>- oder <i>ALK</i>-Aberrationen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 986 1368 1230"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>beobachtendes Verhalten</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	beobachtendes Verhalten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	beobachtendes Verhalten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-														

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist IMpower010, eine internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Verhalten in der adjuvanten Therapie bei 1005 Pat. mit vollständig reseziertem NSCLC nach einer adjuvanten Platin-haltigen Chemotherapie. • Zulassung und Nutzenbewertung beschränkten sich auf 209 Pat. mit diesen Charakteristika: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stadium II-IIIa (TNM7) und ○ Expression von PD-L1 >50%. • Atezolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit (HR 0,49) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,45). Die Überlebensraten nach 5 Jahren zeigen einen deutlichen Vorteil für den Atezolizumab-Arm. • Das Nebenwirkungsspektrum entspricht den Substanzklasseneffekten der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Therapieabbruchrate im Atezolizumab-Arm lag bei 18,2%. • Auswertungen zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome fehlen. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). <p>Wir empfehlen den Einsatz von Atezolizumab in der adjuvanten Therapie von Pat. in den Stadien II-IIIa mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie. Der mögliche Einfluss der Nebenwirkungen auch auf die Lebensqualität ist insbesondere in der adjuvanten Situation zu beachten. Es ist wahrscheinlich, dass auch andere Pat. mit relativ hoher Expression von PD-L1 und hohem Rezidivrisiko von der adjuvanten Immuntherapie profitieren. Diesbezügliche Auswertungen stehen aus. Die Zulassung der FDA umfasst Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Etwa 14.500 Frauen und 25.900 Männer erkranken in Deutschland jährlich erstmals an einem NSCLC. Damit ist das Lungenkarzinom bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie [1, 2]. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) zusammengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.</p> <p>Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Behandlung erfolgt stadienabhängig [1-3], siehe Abbildung 1. Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen ist die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung. Die umfassende Information der Pat. ist Voraussetzung für seine autonome Entscheidung. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) [1]</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>The flowchart details treatment paths for stages I A through IV multiple metastases, and Pancoast tumor. It branches based on inoperability, PD-L1 status, and specific clinical conditions. Therapies are categorized as curative (blue arrows) or non-curative (orange arrows).</p>	
<p>Legende: → kurativ intendierte Therapie; → nicht-kurativ intendierte Therapie;</p> <p>¹ klinische Stadien; ² Die Festlegung der individuellen Therapie soll in einem interdisziplinären Tumorboard unter Beteiligung aller diagnostisch und therapeutisch tätigen Disziplinen erfolgen; ³ negativ: PD-L1 <1%; positiv: PD-L1 ≥1%; ⁴ Operation – Überbegriff für alle Formen der Tumorresektion bzw. -ablation; ⁵ die adjuvante systemische Therapie nach Resektion umfasst</p> <ul style="list-style-type: none"> - Platin-haltige Chemotherapie in den Stadien IIA – IIIA und - bei <i>EGFRmut (del 19, L858R)</i> in den Stadien IB – IIIA: Osimertinib (zur Klassifikationsänderung von UICC 7. Edition 	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bzw. nach UICC 8. Edition siehe Kapitel 6.1.2.) und</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei PD-L1-Expression auf Tumorzellen $\geq 50\%$ in den Stadien IIA – IIIA bei <i>EGFR/ALK</i> Wildtyp: Atezolizumab; - oder eine Kombination aus diesen Optionen <p>⁶ Platin-haltige Kombinationschemotherapie + Nivolumab, für abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern siehe Arzneimittel Zulassungsstatus; ⁷ zusätzliche Risikofaktoren: multipler N2-Befall und Kapselüberschreitung; T3 Kriterium aufgrund der Tumorgröße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 -7 cm erfüllt; ⁹ siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1-Status</p> <p>In den Stadien II – IIIA besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten (TNM7) liegen für das Stadium IIA zwischen 60 und 65%, für das Stadium IIB zwischen 53 und 56%, für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40% [4-7]. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [8]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Pat. lag die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium II um 11,6% höher als in der Kontrollgruppe, in Stadium IIIA um 14,7%.</p> <p>Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten und Immuncheckpoint-Inhibitoren ist derzeit Gegenstand zahlreicher Studien.</p> <p>Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Atezolizumab ist beim fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC zugelassen als Monotherapie bei einer hohen PD-L1-Expression auf Tumorzellen ($\geq 50\%$) oder Immuncellen ($\geq 10\%$), in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie und als Monotherapie in der Zweitlinientherapie.</p> <p>Die aktuellen Daten aus klinischen Studien zur adjuvanten Therapie mit Atezolizumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Adjuvante Therapie mit Atezolizumab beim NSCLC und hoher Expression von PD-L1						
Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
IMpower010 Felip, 2021 [5]	NSCLC Stadium IB-III A ¹⁰ alle	Beobachtung	Atezolizumab	1005	37,2 ⁶ vs n.e. ⁸ 0,81 ⁷ p = 0,0395	
	NSCLC Stadium II-III A Alle	Beobachtung	Atezolizumab	882	35,3 vs 42,3 0,79 p = 0,0205	
	Stadium II-III A PD-L1 ≥1%	Beobachtung	Atezolizumab	476	35,3 vs n.e. 0,66 p = 0,0039	
	Stadium IIA-III A PD-L1 ≥50%	Beobachtung	Atezolizumab	209	37,3 vs n.e. 0,49 p = 0,0045	n.e. vs n.e. ⁹ 0,45 p = 0,0116
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ³ KFÜ - krankheitsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.e. – nicht erreicht; ⁹ Datenschnitt vom April 2022; ¹⁰ Stadieneinteilung nach TNM7;</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Daten wurde die Monotherapie mit Atezolizumab von der FDA im Oktober 2021 und für die EU im Juni 2022 zugelassen. Im Unterschied zur EMA umfasst die Zulassung der FDA bereits Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥1%</p>						

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Subgruppen</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Nach einer adjuvanten, Platin-haltigen Chemotherapie wird abwartendes Beobachten empfohlen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Neubewertung nach Fristablauf ist IMpower010, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie. In die Studien wurden 1200 Pat. zwischen Oktober 2015 und September 2018 aufgenommen. 1269 Pat. erhielten eine adjuvante Chemotherapie, 1005 wurden in die randomisierte Studie zum Wert von Atezolizumab aufgenommen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte 1:1. Basis dieses Verfahren ist das Dossier des pU mit den Datenschnitten vom 21. Januar 2021 und vom 18. April 2022.</p> <p>Dazu legt der pU die Daten der Subpopulation von Pat. mit einer hohen PD-L1-Expression vor.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert und auf Kongressen präsentiert [9].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir konzentrieren uns im Folgenden vor allem auf die Darstellung der Kohorte von 209 Pat. in den Stadien IIA-III mit einer PD-L1-Expression auf den Tumorzellen $\geq 50\%$.	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Bei Pat. im Stadium II-IIIa führte die adjuvante Therapie mit Atezolizumab zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,45; p=0,0116). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 84,8% unter Atezolizumab vs 67,5% im Kontrollarm.</p> <p>Die Anzahl der dokumentierten Therapien mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Krankheitsprogress lag im Kontrollarm mit 41,9% versus 19,1% deutlich höher als im Atezolizumab-Arm.</p> <p>Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im Atezolizumab-Arm bei 85%, im Kontrollarm bei 67%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie IMpower10 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl für den 1. Datenschnitt als auch für den 2.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Datenschnitt nicht hervorgeht, aus welchen Gründen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine systemische Folgetherapie durchgeführt wurde bzw. keine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erfolgte.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu durchgeführten Operationen und Strahlentherapien bei den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach. Er führt dazu aus, dass insbesondere bei lokoregionären Rezidiven eine alleinige Operation oder Bestrahlung eine adäquate Folgetherapie darstellen kann. Aus den Angaben ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm Operationen und Strahlentherapien zu einem Großteil zur Behandlung von Fernmetastasen (entsprechend befanden sich die Patientinnen und Patienten im Stadium IV, regelhaft palliative Therapiesituation) und nicht von lokoregionären Rezidiven durchgeführt wurden. Zwar ist es möglich, dass (wie ebenfalls vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben) auch bei Patientinnen und Patienten mit einzelnen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fernmetastasen zunächst eine lokale Behandlung der Metastasen mittels Operation oder Strahlentherapie angezeigt ist, jedoch ist im weiteren progressiven Verlauf der Erkrankung, auch unter Berücksichtigung des Therapiestandards zum Zeitpunkt der Studie, davon auszugehen, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Indikation für eine systemische Folgetherapie – mit leitlinienkonformem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie – besteht. Es ist daher weiterhin zu kritisieren, dass im Vergleichsarm mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv überhaupt keine systemische Folgetherapie und mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten keine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor erhielten und sich dies auch zum 2. Datenschnitt nicht maßgeblich ändert. Die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben sind somit auch unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren nicht quantifizierbar.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben (KFÜ)</p> <p>Die krankheitsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der ITT-Population wurde das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert (HR 0,81; p=0,040).</p> <p>Für die Subpopulation von Pat. im Stadium II-III A und PD-L1 TC ≥ 50 % war die krankheitsfreie Überlebenszeit einer der sekundären Studienendpunkte. Hier führte die adjuvante Therapie mit Atezolizumab zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,49; p=0,0045).</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Rezidivrate</i></p> <p>Das krankheitsfreie Überleben (DFS) wird in der Studie IMpower010 als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat: erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, Auftreten eines neuen primären NSCLC, Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt umfasst in der Studie IMpower010 folgende Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lokales Rezidiv – Regionales Rezidiv – Fernrezidiv – ZNS-Metastase – Neues primäres NSCLC – Tod ohne Rezidiv <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen ausschließlich für den 1. Datenschnitt vom Januar 2021 vor. Diese decken nur ca. 70 % des Beobachtungszeitraums der Studie IMpower010 ab. Obwohl durch die längere Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt Daten mit einem höheren Informationsgehalt zur Verfügung stehen, werden diese sowohl im Dossier als auch im</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass zwei präspezifizierte Analysen des DFS durchgeführt werden: Die Interimsanalyse im Januar 2021 und die finale Analyse voraussichtlich Ende 2023. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers wäre zur Einhaltung internationaler Standards und Guidelines zu Good Clinical Practice keine Auswertung des DFS zum 2. Datenschnitt möglich. Zusätzlich führt er an, dass die Interimsanalyse bereits Grundlage für die europäische Zulassung bildet und aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers daher ausreichend sei.</p> <p>Diesem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird nicht gefolgt. Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für die vorgelegten Datenschnitte entsprechende Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte vorzulegen, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Daher verbleibt die Kritik am Vorgehen des</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		pharmazeutischen Unternehmers auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens und es wird festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Morbidität aus der Studie IMpower010 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zum Patient-Reported Outcome und zu Parametern der Lebensqualität werden im Dossier nicht vorgelegt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Bei der Auswertung der Nebenwirkungen beziehen wir uns auf die repräsentativere Gesamtpopulation der Zulassungsstudie. Nebenwirkungen traten bei 92,7% im Atezolizumab-Arm vs 70,7% im Kontrollarm auf. Auch Nebenwirkungen mit CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt 21,8% unter Atezolizumab häufiger als in der Kontrolle mit 11,5% auf. Nebenwirkungen mit Grad 3/4 unter Atezolizumab entsprechen der Substanzklasse. Immunvermittelte Nebenwirkungen waren vor allem Hepatitis, Hypothyreose, Pneumonitis und Hautausschlag.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Nebenwirkungen</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen (UE) nach SOC und PT vor, ohne dabei die Häufigkeitsschwellen gemäß Dossievorlage zu</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 18,2% unter Atezolizumab.</p>	<p>berücksichtigen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens werden Auswertungen unter Verwendung der Schwellenwerte der Dossievorlage vorgelegt. Zusätzlich ist die im Dossier vorgelegte Auswertung der immunvermittelten UE (UE, schwerwiegende UE, schwere UE) nicht geeignet, die immunvermittelten UE umfassend abzubilden.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie IMpower010 traten in beiden Studienarmen bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE</i></p> <p>Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p><i>Weitere spezifische UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich wegen mehrerer negative Effekte bei SUE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Atezolizumab feststellen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der unzureichenden Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rahmen der Folgetherapie im Vergleichsarm nicht interpretierbar sind.</p> <p>Das methodische Vorgehen stimmt nicht mit dem üblichen, bisher angewandten Verfahren bei der Bewertung adjuvanter Arzneimitteltherapie überein. Insbesondere stellt es jetzt in einem Einzelverfahren den Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ infrage.</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor.</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab NSCLC [6] A</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>IMpower010 ist die erste, große, randomisierte Studie zum Wert einer adjuvanten Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Pat. im kurativen Stadium eines NSCLC, nach Resektion des Primärtumors und nach Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie. Im Kontext der Nutzenbewertung sind insbesondere diese Themen zu diskutieren:</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Krankheitsfreies Überleben ist ein sinnvoller und allgemein akzeptierter Endpunkt in der adjuvanten Therapie. Er misst den spezifischen Einfluss der neuen Therapie auf die Überlebenszeit. Weitere Endpunkte wie die Gesamtüberlebenszeit sind ebenfalls sinnvoll, weil sie den Langzeiteffekt der Therapieintervention einschl. möglicher</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Nutzenbewertung von Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, basiert auf Ergebnissen der Studie IMpower010 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Langzeitnebenwirkungen einbeziehen. Insbesondere bei hohen Langzeitüberlebensraten wird die Gesamtüberlebenszeit allerdings von zahlreichen, weiteren Faktoren beeinflusst, die nicht im direkten Zusammenhang mit der adjuvanten Therapie stehen.</p> <p>Das Gesamtüberleben ist ein wesentlicher Faktor bei der Bewertung des Nutzens einer neuen Therapie. Bei einer adjuvanten Therapie muss nach einer gewissen Nachbeobachtungszeit (Datenreife) davon ausgegangen werden, dass einige Patienten als geheilt gelten dürfen (hier wird es keine weitere Leitlinien-gerechte Therapie geben können).</p> <p>Im Bericht des IQWiG wird darauf hingewiesen, dass eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig ist. Auch eine Lokaltherapie kann bei einem lokalen Rezidiv oder einer singulären Metastase individuell eine adäquate Therapie sein. Es gibt in dieser (adjuvanten) Situation keine Definition, was eine adäquate Patientenzahl ist, damit ein Überlebensvorteil als relevant oder eben als nicht beurteilbar gelten kann. Die festgelegte, statistische Berechnung der Studie gibt klare Regeln der Datenauswertung und –Interpretation vor. Eine kritische Bewertung der Folgetherapien als kritische Größe zur Bewertung eines Überlebensvorteils ist zwar inhaltlich nachvollziehbar, aber statistisch nicht definiert.</p> <p><u>Patientenselektion</u></p> <p>Die Daten zu Atezolizumab in der adjuvanten Therapie sind beeindruckend. Dabei zeigen sich zwei unterschiedliche Parameter zur Risikostratifikation:</p>	<p>beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA vor, deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie keine Mutationen im EGFR- oder ALK-Gen aufweisen bzw. einen unbekanntem Mutationsstatus dieser Gene aufweisen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie IMpower010 von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den Therapiestandard im Zeitraum der Studie auszugehen ist. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des Ausmaßes des statistisch signifikanten Unterschieds zum Vorteil von Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten in Bezug auf die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsstadium - Klassifikation: Die Stadieneinteilung ist derzeit etwas problematisch, weil die in der Zulassungsstudie verwendete Klassifikation TNM7 nicht in allen Punkten mit der aktuellen Klassifikation TNM8 identisch ist. Klinisch relevant ist insbesondere der Wechsel von definierten Pat. aus dem Stadium IB in das jetzige Stadium IIA. - Krankheitsstadium – Wirksamkeit: Überleben und Rezidiv-freies Überleben sind beim operierten NSCLC generell Stadien-abhängig. Der Unterschied im krankheitsfreien Überleben ist deutlicher in den Stadien II-IIIa als in der Gesamtpopulation. Das könnte für eine Begrenzung der Indikation zur adjuvanten Therapie mit Atezolizumab auf Pat. ab dem Stadium IIB (TNM8) sprechen, wobei die Studie nicht gepowert war, um statistisch signifikante Unterschied stadienabhängig zu betrachten. - Expression von PD-L1: Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ haben ein besseres krankheitsfreies Überleben als die Gesamtpopulation, allerdings wird dieser Effekt getragen durch die Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$. <p><u>Lebensqualität / Patient-Report-Outcome</u></p> <p>Das Fehlen von Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome ist ein Rückschritt. Gerade in der adjuvanten Therapie bei Pat., die vielleicht schon durch die vorhergehenden Therapiemaßnahmen geheilt sind, ist der Erhalt der Lebensqualität von hoher Relevanz.</p>	<p>Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten DFS und Rezidive der Kategorie Morbidität vor. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes ein bedeutendes Therapieziel.</p> <p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie IMpower010 nicht erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Atezolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf das Gesamtüberleben relevanten Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Diese Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes gewichtet und stellen den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben insgesamt nicht infrage. Das</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Atezolizumab deutlich höher als im Kontrollarm. Das Spektrum der immunvermittelten Nebenwirkungen entsprach dem bisherigen Muster der Immuncheckpoint-Inhibitoren.</p> <p>Angesichts der sehr deutlichen Verbesserung der Überlebensrate nach 5 Jahren bei Pat. in den Stadien II-III A (TNM7) mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ empfehlen wir Atezolizumab derzeit für diese Patientengruppe. Es ist wahrscheinlich, dass auch andere Pat. mit relativ hoher Expression von PD-L1 und mit hohem Rezidivrisiko von der adjuvanten Immuntherapie profitieren.</p>	<p>Ausmaß des Effektes auf das Gesamtüberleben weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu beobachtendem Abwarten hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird daher für Atezolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, deren Tumoren eine PD-L1- Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</p> <p><u>zur Aussagesicherheit</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen Phase-III-Studie IMpower010.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie IMpower010 wird als niedrig eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die SUE und schweren UE wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Für Abbruch wegen UEs ergibt sich durch das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>Insgesamt bestehen Unsicherheiten dahingehend, ob alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Leitlinienempfehlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vorweisen, da sowohl für einen Anteil der Patientinnen und Patienten der Nachweis von Hirnmetastasen nicht leitlinienkonform erfolgte als auch ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht mehr den Stadien II bis IIIA nach neuer Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC zuzuordnen werden kann.</p> <p>Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen insgesamt dadurch limitiert, dass keine verwertbaren Daten für den Endpunkten DFS und Rezidive der Endpunktkategorie Morbidität herangezogen werden können und zudem keine Daten zur</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>; aktuell in Überarbeitung
3. Non-small lung cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thor Oncol 11:39-51, 2016. DOI: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009)
5. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Lancet 375:1267-1277, 2010. PMID: 20338627
6. Travis TD, Brambilla B, Nicholson AG et al.: The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. J Thor Oncol 10:1243-1260, 2015. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
7. Yang L, Wang S, Zhou et al.: Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. Oncotarget 8:66785-66795, 2017. DOI: [10.18632/oncotarget.18158](https://doi.org/10.18632/oncotarget.18158)
8. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
9. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. Lancet 398:1344-1357, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
10. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-305-1>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Atezolizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. November 2022
von 10.00 Uhr bis 11.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hoffmann

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Gittinger

Frau Dr. Hieke-Schulz

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Reinmuth

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Krohne

Frau Knöhr

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

Herr Dr. Henschel

Herr Dr. Zettl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Rieth

Herr Bartsch

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

Frau Hecker

Frau Dr. Mark

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

Frau Kucka

Frau Stiefel

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

Frau Dr. Dauber

Frau Dr. Hartmann

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montagmorgen, wir haben Anhörungstag. Wir beginnen mit der ersten Anhörung, Atezolizumab, neues Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 ≥ 50 Prozent, keine EGFR- oder ALK-Mutation, adjuvante Behandlung nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2022, zu der Stellung genommen haben: Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, als weitere pharmazeutische Unternehmen Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Ipsen Pharma, MSD Sharp & Dohme, als Fachgesellschaften in einer gemeinsamen Stellungnahme die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie sowie von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Hoffmann, Frau Dr. Berning, Frau Dr. Gittinger und Frau Dr. Hieke-Schulz, für die AIO Herr Professor Dr. Griesinger, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr PD Dr. Eberhardt, für Eisai Herr Dr. Krohne und Frau Knöhr, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Dr. Henschel und Herr Dr. Zettl, für Amgen Herr Dr. Rieth und Herr Bartsch, für MSD Frau Hecker und Frau Dr. Mark, für Ipsen Frau Kucka und Frau Stiefel, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Dauber und Frau Dr. Hartmann und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Roche? – Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, heute über die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in der adjuvanten Behandlung des operablen NSCLC, des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, zu sprechen. Bevor ich die Daten der pivotalen Studie und ihre Bedeutung zusammenfasse, stellt sich unser Team kurz vor.

Frau Dr. Berning (Roche Pharma): Guten Morgen. Mein Name ist Beate Berning, ich vertrete den Bereich Market Access und bin für die Erstellung von Nutzendossiers zuständig.

Frau Dr. Gittinger (Roche Pharma): Guten Morgen. Mein Name ist Hanna Gittinger. Ich bin Ärztin und für die medizinischen Aspekte des Dossiers zuständig.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Guten Morgen. Mein Name ist Stefanie Hieke-Schulz, und ich vertrete den Bereich Statistik.

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Mein Name ist Linda Hoffmann, und ich bin für die Leitung des Dossiers zuständig. – Worum geht es heute? Wir sprechen heute über Patientinnen und Patienten mit frühem, operablem NSCLC und die Ergebnisse der pivotalen Studie IMpower010. Bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem frühen NSCLC wurde der Tumor vollständig entfernt, und die Patientinnen und Patienten erhielten anschließend leitliniengerecht eine adjuvante, platinbasierte Chemotherapie. Es erfolgte anschließend die Randomisierung zwischen Atezolizumab und beobachtendem Abwarten. Durch die adjuvante Gabe von Atezolizumab werden Rezidive verhindert, und dies setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort. Unter Atezolizumab treten halb so viele Rezidive auf, und es wurden halb so viele Todesfälle wie im Kontrollarm dokumentiert.

Diese patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteile wurden in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt. Ich möchte nun gerne darlegen, warum die Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens sehr wohl herangezogen werden sollten, und einige Aspekte erläutern, die in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt wurden.

Für die Interpretation des Gesamtüberlebens sollen auch Folgetherapien nach einem Rezidiv betrachtet werden. Hierbei ist die Art des Rezidivs für die Auswahl der Folgebehandlung relevant. Werfen wir nun einen Blick auf die Rezidive: Bei etwa 40 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv trat ein lokales oder regionales Rezidiv auf. Für diese Patientinnen und Patienten ist nicht davon auszugehen, dass pauschal die Indikation für eine systemische Therapie besteht. Erneute Operation und Bestrahlung können eine valide Therapieoption darstellen. Diese Daten haben wir mit der Stellungnahme nachgereicht.

Bei 60 Prozent der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv wurde eine systemische Folgetherapie dokumentiert. Im Kontrollarm haben etwa zwei Drittel dieser Patientinnen und Patienten einen Checkpoint-Inhibitor erhalten. Unter Berücksichtigung der Rezidivart, der individuellen Behandlungssituation, einer möglichen Veränderung des PD-L1-Status und der Behandlungsrealität ist der Einsatz der in der IMpower010 dokumentierten Folgetherapien plausibel. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm adäquat behandelt wurden. Trotz des hohen Anteils an Checkpoint-Inhibitor-Gaben bei den systemisch behandelten Patientinnen und Patienten zeigt sich der Unterschied im Gesamtüberleben. Das Vermeiden von Rezidiven ist der viel relevantere Punkt für das Gesamtüberleben.

Die vorgelegten Daten zu Rezidiven und krankheitsfreiem Überleben wurden aufgrund verschiedener Datenschnitte jedoch auch nicht akzeptiert. Das möchte ich kurz auflösen: Im Dossier haben wir die Daten aus dem Januar 2021 vollumfänglich dargestellt. Dieser Datenschnitt ist präspezifiziert und bildet die Interimsanalyse für den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Zu diesem Zeitpunkt war auch eine explorative Analyse zum Gesamtüberleben möglich. Die notwendige Eventzahl für die Interimsanalyse des Gesamtüberlebens wurde im April 2022 erreicht. Somit haben wir ganz transparent im Dossier noch einen weiteren Datenschnitt vom April 2022 eingereicht. Dieser Datenschnitt war jedoch nur für das Gesamtüberleben geplant. Eine Analyse des krankheitsfreien Überlebens war für diesen späteren Datenschnitt nicht präspezifiziert und kann unter Einhaltung internationaler Guidelines der guten klinischen Praxis für das krankheitsfreie Überleben nicht ausgewertet werden. Die pivotalen Daten zum krankheitsfreien Überleben aus dem präspezifizierten Datenschnitt aus dem Januar 2021 müssen also in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Zusammenfassend können die im Dossier vorgelegten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die adjuvante Monotherapie mit Atezolizumab verhindert das Auftreten von Rezidiven. Vor allem treten weniger Fernrezidive auf. Dieser Vorteil setzt sich im Gesamtüberleben fort. Atezolizumab reduziert das Sterberisiko signifikant um 55 Prozent. Wir beanspruchen daher einen erheblichen Zusatznutzen.

Wir freuen uns auf die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hoffmann, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker: Sie sprechen in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme von beeindruckenden Daten für die adjuvante Therapie. Hinsichtlich einer leitliniengerechten Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten bei einem Rezidiv nach adjuvanter Therapie weisen Sie in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass auch eine Lokalthherapie individuell eine adäquate Therapie darstellen kann. Deshalb interessiert mich: Welche Folgetherapien stehen den Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt zur Verfügung? Wie schätzen Sie diesbezüglich die Informationen zu den Folgetherapien in der vorliegenden Studie IMpower010 sein? Es ist die Frage, inwieweit man diese Studie und die Daten betrachtet.

Des Weiteren weisen Sie in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass das Risiko eines Rezidivs stadienabhängig sei. Welche Bedeutung kommt aus Ihrer Sicht dem Stadium der Erkrankung bei der Therapieentscheidung für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zu? Können Sie uns dazu ein wenig Erhellung geben? – Wer möchte das tun? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie die kritischen Fragen aus der Stellungnahme aufgegriffen haben. Zum ersten Punkt: Wir liegen hier bei einer Hazard Ratio von 0,5, etwas tiefer sogar, also Reduktion des Risikos für ein Ereignis bzw. ein Rezidiv um 50 Prozent. Das haben wir als beeindruckend bezeichnet. Auf der ESMO-Skala bekommt sie allerhöchste Bewertung, nämlich ein A für Präparate im kurativen Konzept.

Der zweite Punkt ist, und das ist das grundsätzliche Thema: Wir halten es für richtig, krankheitsfreies Überleben als eigenen Endpunkt zu nehmen. Der Punkt, warum wir das so kritisch sehen, ist einmal übergeordnet: Es ist schwierig, in jeder Anhörung zur adjuvanten Therapie immer wieder den Endpunkt neu zu diskutieren. Es wäre wichtig, dass die berichterstattenden Institutionen eine einigermaßen stringente Argumentation in ihren jeweiligen Institutionen durchsetzen würden. Der Punkt, den Sie machen, ist: Die Folgetherapie hängt von Leitlinien ab. Aber diese Studie wurde nicht allein in Deutschland durchgeführt, sondern es sind unterschiedliche Länder, unter anderem war ein Zentrum in Rumänien dabei. Die Folgetherapie hängt einmal davon ab, was wir empfehlen, aber auch davon, was verfügbar ist. Das heißt, wenn eine Folgetherapie im jeweiligen Land nicht attraktiv verfügbar ist, kann man sich vorstellen, dass eine Therapie nicht empfohlen oder vom Patienten nicht akzeptiert wird. Das kann aber in Deutschland eigentlich nicht dazu führen, dass wir unsere Kriterien für die Nutzenbewertung komplett ändern. Von unserer Seite aus ist in diesen Situationen krankheitsfreies Überleben sinnvoll.

Der andere Punkt aus Deutschland ist: Ja, wir sehen, dass es Leitlinien gibt. Wir sehen, dass wir Immuncheckpoint-Inhibitoren haben. Wir sehen aber auch, dass es im Rezidiv neue Mutationen gibt, zum Beispiel KRAS-Mutationen, die auftreten können. Das heißt, dass wir dann Präparate wie Sotorasib einsetzen werden, weil wir diese zur Verfügung haben. Das heißt aber nicht, dass jede Art dieser Diagnostik und wie eben gesagt nicht die Therapie wirklich zur Verfügung steht.

Wir halten es hier wie beim Mammakarzinom und anderen Entitäten für sinnvoll, krankheitsfreies Überleben als primären Endpunkt zu nehmen. Wenn obendrein wie hier auch noch das Overall Survival besser wird, umso besser. Das heißt, dass die frühe Therapie wichtig ist. Das heißt, es ist nicht allein wichtig, was wir einsetzen, sondern dass wir es so früh einsetzen, dass es den Patienten vor dem Rezidiv schützt und er nicht erst diagnostiziert wird, dann Hirnmetastasen und sehr hohe Morbidität hat.

Der letzte Punkt, den Sie gemacht haben, war, inwieweit die Stadien wichtig sind. Da haben wir zurzeit ein kleines Problem. Die Stadieneinteilung hat sich geändert, von TNM7 auf TNM8. Das heißt, die Einschlusskriterien für diese Studie waren etwas anders als die, die wir jetzt einsetzen. Konkret: Wir würden heute ein Stadium IB nicht mehr einschließen, sondern mit dem Stadium II anfangen. Dann kann man in der Multiparameteranalyse zeigen, dass der Vorteil für Atezolizumab signifikant wäre. – Das wären meine Antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt haben ich Herrn Professor Griesinger und dann Herrn PD Dr. Eberhardt. Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich kann aus Sicht von jemandem, der dauernd Lungenkarzinompatienten sieht, dem nur beipflichten, was Professor Wörmann gesagt hat. Es sind im Wesentlichen die N-plus-Patienten, die N1-Patienten, die besonders profitieren. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wir machen seit 17 Jahren adjuvante Chemotherapie mit einer Hazard Ratio von 0,87. Wir haben jetzt eine Hazard Ratio von 0,45. Diese Gruppe ist eine biologisch genau ausgewählte Gruppe mit einer hohen PD-L1-Expression und unter

Ausschluss von Treibermutationen EGRF und ALK, von denen wir wissen, dass eine Monotherapie in der metastasierten Situation nicht wirkt. Diese Patienten sind in der Studie bzw. in dem Label ausgeschlossen worden. In der Studie sind sie dargestellt worden und haben dort keinen Nutzen. Es ist ein spezifisches Patientenkollektiv, von dem wir aus Extrapolation aus metastasierten Gaben wissen, dass diese Patienten profitieren. Wir sprechen hier von einer Hazard Ratio von 0,42 für das Überleben. Hier nicht einen beträchtlichen Effekt festzustellen, wäre wirklich nicht in Ordnung. Ich kann nur noch einmal dem beipflichten, dass Sie vonseiten des IQWiG und des G-BA DFS oder EFS als primären Endpunkt, sprich: die Rezidivfreiheit, als primären Endpunkt akzeptieren sollten.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich kann das, was die beiden gesagt haben, nur unterstützen. Ich will nur zum Verständnis ergänzen: Eine adjuvante Situation, in der ein Patient kurativ behandelt worden ist und dann ein Rezidiv bekommt, ist eine andere Situation, als wenn wir von einer Secondline-Therapie sprechen, wenn wir im Stadium 4 sind. Wenn so ein Patient, der kurativ behandelt ist, nur evidence of disease hat, dann aber ein Rezidiv bekommt, ist das eine sehr heterogene Situation.

Wir haben gerade gehört: Es gibt Lokalrezidive. Es gibt aber auch Fernrezidive, zum Beispiel im Gehirn oder in anderen Organen, und es gibt noch das Problem, dass Patienten innerhalb von drei oder vier Monaten ein Frührezidiv bekommen können. Da macht es keinen Sinn, nach einer adjuvanten cisplatinhaltigen Adjuvanttherapie noch eine Chemotherapie zu machen. Dann muss man sofort auf etwas anderes umstellen. Oder wir haben isolierte Rezidive, die tatsächlich einer stereotaktischen Radiotherapie oder einer Radiotherapie zugänglich sind. Es ist also eine extrem heterogene Ausgangssituation, sodass die Folgetherapien sehr individuell sein können. Das kann auch einmal eine Operation sein. Darauf hat Herr Wörmann bereits hingewiesen. Ich halte es für schwierig, die Folgetherapien als den Hauptparameter anzusehen, wie man so etwas beurteilt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Jetzt habe ich Frau Nink vom IQWiG, dann Frau Gittinger von Roche und dann Herrn Hastedt vom GKV-SV. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Vielen Dank. – Ich wollte einen Punkt ansprechen, von dem ich glaube, dass wir ein Missverständnis haben. Es geht um den Endpunkt DFS. Wir sehen das DFS als einen Endpunkt in der adjuvanten Situation. Das haben wir nicht infrage gestellt, auch nicht in unserer Bewertung. Was den Einfluss der Folgetherapien betrifft, ist das je nach Endpunkt unterschiedlich. Die Folgetherapien oder der adäquate Einsatz von Folgetherapien hat erst einmal keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, auf die Rezidivsituation. Wir hatten andere Gründe, warum wir die Daten nicht herangezogen haben. Das werden wir sicherlich im weiteren Verlauf noch diskutieren.

Um noch einmal auf die Folgetherapien zurückzukommen: Sie haben etwas gesagt, Herr Wörmann, dass es davon abhängt was in den einzelnen Ländern eingesetzt wird. Unser Punkt an der Stelle ist, dass es uns um die Versorgungssituation hier geht. Wir schauen eigentlich den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Situation im Vergleich zu einem späteren Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren an. Es geht nicht darum, dass wir erwarten, dass 100 Prozent der Patientinnen und Patienten einen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen, aber wir haben hier die Situation, dass von den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv in dem Vergleichsarm 40 Prozent keine systemische Folgetherapie erhalten haben und mehr als die Hälfte keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen hat.

Das erscheint uns hier als eine deutliche Situation. Der pU hat mit der Stellungnahme Daten nachgereicht, denen man entnehmen kann, wo Bestrahlungen und Operationen stattgefunden haben. Wir können sehen, dass diese Interventionen nur in einzelnen Fällen

tatsächlich an der Lunge stattgefunden haben und die Mehrzahl der Operationen beispielsweise im Gehirn stattgefunden hat, also sich diese Überlegungen, das waren Rezidive nur vor Ort, zumindest was diese Behandlung betrifft, so nicht ableiten lassen.

Wir haben gleichzeitig zu dem späteren Datenschnitt gesehen, dass systemische Folgetherapien im Vergleichsarm auch zum späteren Zeitpunkt nicht zugenommen haben. Von daher wäre hier die Frage: Ist es für die deutsche Versorgungssituation adäquat, dass 40 Prozent keine systemische Folgetherapie und mehr als die Hälfte keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nink. – Dazu sofort Herr Wörmann, dann Frau Dr. Gittinger vom pU. Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, Frau Nink, ich bin nicht auf Ihrer Seite. Ich glaube, das ist keine Cross-over-Studie. Es ist keine Studie, in der Früh- gegen Spättherapie getestet worden wäre. So etwas haben wir auch. Wir haben gerade beim Melanom so eine Studie vorgelegt bekommen. Das ist eine andere Situation. Da ist fix und für alle festgeschrieben, unter welchen Bedingungen sie die zweite Therapie bekommen, also echtes Cross-over. Das ist das, was Sie ansprechen.

Hier geht es nicht darum. Für Patienten ist ein Rezidiv ein Horror. Ich weiß, das kann man aus HTA-Sicht anders sehen. Man kann da sagen, wir schauen Früh- gegen Spättherapie. Nein. Es geht darum, welche Patienten dadurch, dass sie früh behandelt werden, dann in allem, was sie haben, in ihrer Lebensplanung, Lebensqualität langfristig von dieser Erkrankung geheilt sind. Das ist nicht dasselbe wie eine Therapie nach sechs, acht oder zehn Monaten, wo sie nach Chemo und adjuvanter Immuntherapie eine Therapie bekommen; speziell in dieser Situation, in der wir mit einem selektiven Patientenkollektiv von PD-L1-Expression von über 50 Prozent umgehen. Nicht wenige Patienten bekommen eine zweite Biopsie. Da kommt dann vielleicht ein kleinerer PD-L1-Anteil heraus. Dann bekommen sie eine andere Therapie. Das ist nicht komplett dieselbe Situation. Deshalb finde ich es schwierig, hier einen Pseudovergleichsarm in der späten Therapie zu konstruieren.

Nur noch ganz kurz, dann können die anderen Kollegen darauf antworten: Ich glaube, dass die Rate von Patienten, die in Deutschland einen PD-L1-Inhibitor in der zweiten Linie bekommen bei PD-L1-Expression über 50 Prozent viel höher ist, als 40 Prozent. Wir denken, dass wir ungefähr bei 80 Prozent liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Nink direkt zur Replik.

Frau Nink: Vielen Dank. – Ich glaube, wir reden ein wenig aneinander vorbei. Es geht nicht darum, den Endpunkt Rezidive oder DFS infrage zu stellen. Der ist von dieser Diskussion erst einmal unbelastet. Ich habe gesagt, wir haben mit diesen Daten ein anderes Problem, weil wir nicht die Daten zu dem aktuellen Datenschnitt haben. Das müssen wir vielleicht, wenn wir den Folgetherapiekomplex abgeschlossen haben, noch einmal in dieser Runde diskutieren. Es geht nicht darum, das infrage zu stellen. Es geht darum, ob wir die Daten zum OS interpretieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Jetzt Frau Gittinger vom pU, bitte.

Frau Dr. Gittinger (Roche Pharma): Ich würde gern einige Dinge zu dieser Thematik der Folgetherapien ergänzen. Wir haben von den Fachgesellschaften gerade ausführlich gehört, dass die Patienten, die nach einer adjuvanten Therapie rezidivieren, kein homogenes Kollektiv sind. Das ist sehr heterogen, und es werden individuelle Therapieentscheidungen für diese Patienten getroffen. Nicht für alle dieser Patienten besteht medizinisch gesehen die Indikation für eine systemische Therapie. Wenn man alle Patienten systemisch therapieren würde, würde man wahrscheinlich etwas falsch machen; denn es gibt lokale Maßnahmen, von denen diese Patienten profitieren und die für diese Patienten ausreichend sein können.

Bei dem Teil der Patienten, die systemisch behandelt wurden, sehen wir einen hohen Anteil an Checkpoint-Inhibitoren. Man kann die Checkpoint-Inhibitor-Gaben nicht auch auf die Patienten beziehen, die nicht systemisch behandelt wurden. Bei den Patienten, die systemisch behandelt wurden, sehen wir in über 50 Prozent der Fälle die Gabe von Pembrolizumab. Zusätzlich sind Atezolizumab, Durvalumab, Nivolumab, Ipilimumab dokumentiert. Das heißt, es ist ein hoher relevanter Anteil an Immuntherapien für die systemisch behandelten Patienten dokumentiert.

Ein Punkt zu der Verfügbarkeit von Checkpoint-Inhibitoren, weil hier gerade andere Länder genannt wurden: Diese Studie hat Ende 2015 den ersten Patienten eingeschlossen. Die erstmalige Zulassung im europäischen Raum für eine Monotherapie für hochexprimierende NSCLC kam 2017. Die Immuntherapie mit Chemotherapie in der Erstlinie des NSCLC kam 2019. Das heißt, für einen Teil der Patienten hätte auch im deutschen Versorgungskontext diese Möglichkeit nicht bestanden. Wenn wir jetzt darüber diskutieren, dass wir OS-Daten nicht bewerten können, weil eine Studie, die 2015 begonnen hat, zu rekrutieren, den Therapiestandard von 2022 nicht zu 100 Prozent erfüllen kann, dann haben wir ein grundsätzliches Problem mit der Interpretation und Durchführung von Studien.

Das OS zeigt einen deutlichen Unterschied. Wir halbieren die Hälfte der Todesfälle. Wir haben bei den Patienten, die systemisch behandelt wurden, einen relevanten hohen Anteil an Checkpoint-Inhibitor-Gaben. Das ist etwas, wo ich darum bitten würde, dass man den Endpunkt Gesamtüberleben auch im Hinblick auf die Folgetherapien oder insbesondere dadurch interpretiert. Wir sehen es hier als einen starken, aussagekräftigen Endpunkt an.

Ich möchte noch eine kurze Sache sagen. Vorhin kam das mit den Stadien auf und welche Stadien in dieser Studie sind. Die Studie IMpower010 schloss Patienten ab dem Stadium IB >4 Zentimeter ein. Die Zulassung bezieht sich auf Patienten ab dem Stadium II. Das heißt, wir sind mit dieser Zulassung genau in dem Bereich bei den Patienten, für die eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Gittinger. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt und dann Frau Pitura. Herr Hastedt, GKV-SV.

Herr Dr. Hastedt: Guten Morgen. Vielen Dank. – Wir haben eine ganze Reihe an Fragen, aber ich versuche einmal, zu priorisieren und schaue, wie weit wir kommen. Zunächst an den pharmazeutischen Unternehmer: Vielleicht erlauben Sie mir als erstes einen kurzen Kommentar. Dass die Immunchemotherapie erst seit 2019 zugelassen ist, ändert erst einmal nichts an der Frage, ob der Kontrollarm den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. Ich glaube, das muss man erst einmal unabhängig betrachten. Dann ist es so: Sie haben eben noch einmal dargestellt, dass Sie vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers stark dafür argumentieren, dass die Folgetherapie von der Rezidivart abhängt. Aber verknüpft dargestellt haben Sie das in Ihrer Stellungnahme leider nicht. Uns fehlt ein wenig die Darstellung des Therapiefades auf Patientenebene, um die offenen Fragen hier zu klären.

Uns stellen sich solche Fragen wie: Welche Folgetherapien haben die Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiv erhalten? Gibt es eine verknüpfte Auswertung zu Rezidivart und Folgetherapie? Welcher Anteil dieser Patienten mit Fernrezidiv hat mindestens einen Checkpoint-Inhibitor erhalten? Das geht aus Ihren Daten nicht direkt hervor.

Weitere Fragen zu den eingereichten Daten wären: Sind in den Tabellen 3 und 5 Ihrer schriftlichen Stellungnahme nur die ersten Folgetherapien gelistet, oder sind darin zum Beispiel auch systemische Therapien, die sich an gegebenenfalls gescheiterte Bestrahlungen oder Reoperationen angeschlossen haben? Wenn Sie erlauben, daran anschließend die Frage: In den Tabellen 3 und 5 ist aufgelistet, welchen Checkpoint-Inhibitor jeweils wie viele Patientinnen und Patienten erhalten haben. Aber angesichts von Kombitherapien wie zum Beispiel Nivo/Ipi oder auch Retherapien, die wir hier im Interventionsarm gesehen haben, wäre eigentlich interessanter, wie viele der Patientinnen und Patienten überhaupt

mindestens einen Checkpoint-Inhibitor erhalten haben. Vielleicht können Sie zu dem einen oder anderen Punkt noch einige Angaben machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Frau Gittinger von der Firma Roche.

Frau Dr. Gittinger (Roche Pharma): Ja, ein Patient kann auch mehr als eine Therapiemodalität erhalten haben. Auch das, denke ich, entspricht der klinischen Routine. Eine Chemo-Immuntherapie zum Beispiel oder eine Bestrahlung mit einer Radiochemotherapie wären verschiedene Modalitäten. Ja, prinzipiell ist es möglich, dass nachfolgende Therapien dort dokumentiert sind. Ich denke, es ist wichtig, dass wir einen Schritt zurücktreten und uns wirklich fragen, ob die individuelle Therapieentscheidung, die Ärzte für ihre Patienten im Rezidiv auf Einzelfallbasis treffen, das Relevante bei der Bewertung des Gesamtüberlebens ist. Es ist fraglich, dass wir einzelne Therapiepfade und einzelne Patientenfälle auswählen und danach entscheiden würden, ob die Daten belastbar sind oder nicht. Auch wenn Patienten fernmetastasiert sind, gibt es oligometastasierte Erkrankungen, bei denen andere Konzepte zum Tragen kommen. Das ist eine sehr individuelle Therapieentscheidung, abhängig von dem Rezidivmuster, das jeder Patient zeigt.

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

Herr Dr. Hastedt: Das hat meine Fragen nur teilweise beantwortet. Unser Problem ist: Sie argumentieren sehr über diese patientenindividuelle Ebene. Es sind nicht sehr viele Patientinnen und Patienten, die ein OS-Event hatten. Sie haben es in Ihren Daten nicht verknüpft dargestellt. Das ist ein wenig das Problem, das wir damit haben. Vielleicht kann ich daran eine weitere Frage zum zweiten Datenschnitt, den Sie dargestellt haben, anschließen?

Bei den Folgetherapien – Frau Nink hat es angesprochen – stellt sich die Frage, ob überhaupt alle Patientinnen und Patienten mit Bedarf eine systemische Therapie erhalten haben. Sie haben dargestellt, dass in dieser Tabelle nicht nur die erste Folgetherapie, sondern gegebenenfalls auch eine spätere systemische Therapie dargestellt sein kann. Wir sind ins Grübeln gekommen, weil wir das rechnerisch nicht richtig nachvollziehen konnten. Beim zweiten Datenschnitt sind laut Dossier im Kontrollarm 30 OS-Events aufgetreten. Das heißt, dass 30 Patientinnen und Patienten mindestens ein Rezidiv und eine systemische Therapie erhalten haben müssten. Man kann meinetwegen gedanklich noch den einen abziehen, der bei einem Verkehrsunfall ums Leben gekommen ist, aber grob müsste man davon ausgehen.

Dazu haben noch Patientinnen und Patienten einen Bedarf an systemischer Therapie, die zum Beispiel bereits ein Fernrezidiv hatten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts aktuell in Behandlung, aber noch nicht verstorben sind. Die müsste man doch dazu addieren. Das heißt, wir würden anhand der OS-Daten eher um die 40 Patientinnen und Patienten, vielleicht auch mehr, mit systemischer Therapie erwarten. Sie haben in Tabelle 4 aber nur 28 Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie dargestellt.

In Tabelle 5 sieht man, dass maximal 21 davon einen Checkpoint-Inhibitor erhalten haben. Das wäre gerade einmal die Hälfte. Da ist die Frage, ob wir etwas falsch verstanden haben. Könnten Sie das ein wenig aufklären? Oder haben wir es richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gittinger. Dann würde ich Ihnen, Herr Eberhardt, noch einmal die Oligoprogression zum wörtlichen Vortrag überlassen, damit die nicht nur hier im Chat steht. Frau Gittinger, bitte.

Frau Dr. Gittinger (Roche Pharma): Ich würde mich mit Spekulationen beim Datenschnitt vom April 2022 zu Häufigkeiten von Rezidiven zurückhalten. Die sind nicht ausgewertet worden. Die wissen wir nicht. Was wir Ihnen sagen können, ist, wie viele Patienten systemisch behandelt wurden, und wir haben Ihnen dargelegt, wie viele dieser Patienten Checkpoint-Inhibitoren erhalten haben. Wie schon ausgeführt: Es gibt auch Bestrahlung und Operationen, die für diese Patienten relevante Therapieoptionen sein können. Ich würde dafür plädieren,

dass wir den Unterschied im Gesamtüberleben mit der Verdopplung der Überlebensrate in diesem Verfahren berücksichtigen.

Auch wenn sich die Folgetherapien beim fortgeschrittenen NSCLC deutlich verbessert haben, so ist es bei dem nicht Treiber-alterierten NSCLC im fortgeschrittenen Stadium doch so, dass der Großteil verstirbt und ein Langzeitüberleben nicht die Regel ist. Das heißt, das Relevantere ist, dass man das Rezidiv verhindert. Wenn ich kein Rezidiv habe, dann sterbe ich auch nicht an meinem fortgeschrittenen NSCLC. Wenn ich ein fortgeschrittenes NSCLC habe, stehen mir heute sehr gute Therapieoptionen zur Verfügung. Dennoch ist es so, dass es die Regel ist, dass man daran verstirbt und auch da bei dem Großteil der Patienten kein Langzeitüberleben erreicht wird.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich will noch einmal sagen: Alle Kliniker, die hier sitzen, haben mehrfach darauf hingewiesen, dass es individuelle Situationen gibt, in denen zum Beispiel ein Patient nur eine isolierte Hirnmetastase entwickelt. Dieser Patient – das sieht man beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom nicht selten – bekommt eine Stereotaxie. Das kann er auch dann bekommen, wenn er fünf oder sechs Metastasen im Gehirn hat. Dann bekommt er eine Stereotaxie, und dann wird man erst einmal abwarten.

Nummer 2 sind isolierte Fernmetastasen, Oligoprogressionen, bei denen man auch eine Lokalthherapie macht, entweder operiert, zum Beispiel eine kontralaterale Lungenmetastase oder eine ipsilaterale Lungenmetastase. Da könnte man noch einmal operieren oder eine Restpneumonektomie machen. Das ist bei den Chirurgen durchaus eine nicht selten angewandte Maßnahme. Oligoprogression wird erst einmal mit definier Lokalthherapie behandelt. Da muss man nicht unbedingt systemisch behandeln. Diese Heterogenität haben wir mehrmals angemahnt. Ich verstehe nicht, warum das hier nicht verstanden wird. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Kurz dazu, wenn Sie erlauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Dann zuerst Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Das ist ein extrem heterogenes Patientenkollektiv. Ich möchte noch einmal den Blick darauf richten, wie die Behandlungsrealität in Deutschland ist. Die Behandlungsrealität in Deutschland ist zum Beispiel, dass eine Empfehlung einer cisplatinhaltigen adjuvanten Therapie in den frühen Stadien in 28 Prozent der -unverständlich-zertifizierten Zentren durchgeführt wird. Man muss sich einmal vor Augen halten, wie die Therapierealität in Deutschland ist. Hier zu argumentieren, dass nicht 100 Prozent der Patienten mit einer PD-L1-Expression im Rezidiv einen PD-L1-Inhibitor bekommen haben, verkennt, glaube ich, komplett, mit welchen Patienten wir es hier zu tun haben. Das sind alte Patienten, komorbide Patienten. Wenn die rezidivieren, haben sie vielleicht noch weitere Komorbiditäten. Insofern stehen da nicht alle Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Ich finde es etwas schwierig, diese Diskussion hier aufzunehmen, weil das kein homogenes Patientenkollektiv ist, das rezidiviert und einfach einen Checkpoint-Inhibitor bekommt. Wie Frau Gittinger gesagt hat, wir heilen damit nur eine kleine Anzahl von Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression. In der besten Studie, der KEYNOTE-024, waren es 30 Prozent nach fünf Jahren. Diese Studie ist aber relativ einzigartig. Wir reden vielleicht von maximal 20 Prozent der Patienten, die nach fünf Jahren noch leben. Ob sie geheilt sind, wissen wir nicht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Jetzt noch einmal Herr Hastedt, dann Frau Pitura, Frau Müller, Frau Teupen. Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Um vielleicht richtigzustellen, was unsere Bedenken sind und was meine Fragen vorhin waren: An Herrn Griesinger und Herrn Eberhardt: überhaupt keinen Widerspruch. Es ist klar, dass es Gründe gibt, weshalb einzelne Patientinnen und Patienten keine systemische Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren in der ersten Linie bekommen. Aber trotzdem haben wir noch keine wirkliche Antwort vom pharmazeutischen Unternehmer darauf bekommen, warum man bei gerade einmal 30 OS-Events im zweiten Datenschnitt nicht auch diese Informationen auf Patientenebene, die Sie dargestellt haben, etwas näher hätte konkretisieren können.

Zu Frau Gittinger: Ich habe vorhin nicht im Wesentlichen zu den Rezidiven spekuliert, sondern gesagt, dass aus unserer Sicht die Anzahl der OS-Events und die Zahl der Patientinnen und Patienten, die überhaupt eine systemische Therapie erhalten haben, nicht ganz zusammenpassen. Dazu habe ich noch keine wirkliche Erklärung gehört.

Ansonsten wäre das zu diesem Themenkomplex der Folgetherapien alles, was wir an Fragen haben. Ich habe noch weitere Fragen, wenn wir später zum DFS etc. kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Frau Gittinger, wollen Sie noch einmal replizieren? – Nein. – Ich setze Sie wieder hinten an, Herr Hastedt. Dann nehmen wir zuerst DKG, KBV, PatV, und danach sind Sie wieder an der Reihe. – Dann habe ich jetzt Frau Pitura, dann Frau Müller, Frau Teupen und Herr Hastedt. Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura: Guten Morgen. – Ich wollte die klinischen Experten noch einmal genauer zur Indikation für die systemische Therapie fragen. Herr Eberhardt, Sie haben gerade begonnen, dazu auszuführen. Vielleicht können Sie den Stellenwert der systemischen Therapie bei den Patienten mit lokalem und lokoregionärem Rezidiv genauer erläutern? – Danke.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Das ist eine ganz individuelle Entscheidung. Wenn ein Patient zum Beispiel eine alleinige Oberlappenresektion hatte, dann bekommt er ein Rezidiv am rechten Hilus. Dann kann man mehrere Therapieoptionen machen. Man kann eine Chemotherapie, eine Chemostrahlentherapie in kurativer Absicht machen. Man kann sogar eine Trimodalität und hinterher noch eine Pneumonektomie machen. Das ist aber selten. Man kann auch primär nur operieren. In allen diesen Situationen macht man nicht unbedingt eine Systemtherapie.

Ich habe es bereits am Anfang gesagt: Bei der Entscheidung zu einer Systemtherapie ist auch immer die Frage: Wie lange ist das Rezidiv zum Beispiel nach der letzten Cisplatintherapie? Wenn der Patient vor vier Monaten erst Cisplatin adjuvant bekommen hat, dann wissen wir, dass es keinen Sinn macht, noch einmal eine platinhaltige Chemoimmuntherapie zu machen. Dann würde man eher eine Lokaltherapie machen. Die Immuntherapie wäre eine gute Möglichkeit, wenn es ein Fernrezidiv ist. Aber wenn solche Lokalrezidive auftreten, muss man sich sehr gut überlegen, was man macht. Man kann nicht sagen, das muss so gemacht werden, sondern das ist eine individuelle Entscheidung.

Herr Griesinger und Herr Wörmann haben darauf hingewiesen, dass die Patienten Komorbiditäten haben. Dann geht es um die Frage, was man mit denen überhaupt noch machen kann. Die Frage ist, wie die pulmonale Funktion ist. Dann muss man erst die Risikoabschätzung für die pulmonale Funktion machen. Man muss eine erneute kardiale Risikoabschätzung machen. Das ist eine sehr individuelle Entscheidung. Ich bleibe dabei, die Immuntherapie ist nicht der Magic Bullet, wo alle strammstehen und sagen, jetzt muss auf jeden Fall als erstes Immuntherapie gemacht werden. Das ist in der Tat noch nicht so. Herr Griesinger hat darauf hingewiesen, nur 20 Prozent haben à la longue oder langfristig den Benefit.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich will das bestätigen. Das ist abhängig von der Lokalisation. Das ist abhängig von den Komorbiditäten, von der Lungenfunktion, natürlich auch von der Vortherapie, die die Patienten bekommen haben. Manche Patienten werden nach einer

Operation zum Beispiel mediastinal bestrahlt. Beim Lokalrezidiv gibt es keine mediastinale Strahlentherapiemöglichkeit mehr. Insofern kann man die nicht über einen Kamm scheren. Es ist bei jedem Patienten ein individuelles Konzept, das bei einem lokal oder lokoregionären Rezidiv etabliert werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Jetzt noch Frau Hoffmann dazu, dann hatte sich Herr Hastedt dazu gemeldet, danach wieder zurück an Frau Pitura. Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Ich wollte noch zu bedenken geben, dass es sich bei den Folgetherapien, wie die Kliniker schon erwähnt haben, um eine patientenindividuelle Entscheidung zwischen Patient und Arzt handelt und es schwierig ist, dies auf einem individuellen Niveau zu diskutieren. Wir müssen hier auf die Gesamtzahlen schauen, und die zeigen ein erwartbares Bild, auch für den deutschen Versorgungskontext.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Jetzt Herr Hastedt dazu, danach zurück an Frau Pitura, dann Frau Müller und Frau Teupen.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Ich bin bei dem, was Herr Eberhardt und Herr Griesinger gesagt haben, etwas hellhörig geworden. Es geht nicht unbedingt um die Frage, was die erste Folgetherapie sein muss. Sie haben verschiedene Situationen aufgezählt, in denen in der ersten Folgetherapie nicht unbedingt ein Checkpoint-Inhibitor eingesetzt wird. Aber beim Endpunkt Gesamtüberleben schauen wir uns den gesamten Therapiepfad an. Mir ist noch nicht klar, in welcher Konstellation bei diesen Patientinnen und Patienten, die später bis zum OS-Event hin weiter metastasieren, nicht auch ein Checkpoint-Inhibitor in der Folge Standard wäre. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? Es geht nicht nur um die erste Folgetherapie nach dem Rezidiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben in den Leitlinien festgelegt, dass bei den Patienten bei metastasierter Erkrankung ein Immuncheckpoint-Inhibitor die Therapie der Wahl ist. Das können wir, glaube ich, nicht genauer machen, wie Sie das möchten. Wir haben trotzdem nur Leitlinien und keine Richtlinien. Darauf würden wir auch bestehen. Es ist zum Beispiel die Frage: Was macht ein Immuncheckpoint-Inhibitor im Rezidiv bei jemandem, der schon einmal mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt worden ist? Auch das haben wir bisher nicht drin. Wir haben einen Mangel an Studien. Wir würden im Moment in der Praxis so vorgehen, dass, wenn ein Patient spät nach einer adjuvanten Therapie wieder ein Rezidiv bekommt, er es durchaus erneut bekommen kann. Das ist aber eine Unsicherheit, die wir bisher nicht genauer hinbekommen können. Wir sind aber dankbar, dass wir hier keine Richt- sondern nur Leitlinien haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich sehe Nicken bei den beiden anderen. – Dann zurück zu Frau Pitura. Frau Pitura, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Pitura: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, dann Frau Teupen.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich versuche, das etwas abzuschichten. Es geht jetzt um das, was wir gerade diskutiert haben. Die Datenschnitte werden wir danach separat diskutieren. Eine Frage ist – das hat Herr Wörmann ganz am Anfang angesprochen –: Was ist die primäre Fragestellung der frühen Nutzenbewertung in dieser Studie, die Bewertung im Anwendungsgebiet versus der festgelegten zVT, die watch and wait ist, oder – und so hat das IQWiG das in seiner Bewertung relativ explizit formuliert – die Frage des optimalen Therapiezeitpunktes von Checkpoint-Inhibitoren? Das wurde vom IQWiG explizit als Frage formuliert, nämlich früh versus spät. Das wollte ich hier noch einmal zur Diskussion stellen. Selbstverständlich hat die Frage, ob eine Folgetherapie dem deutschen Versorgungskontext entspricht, eine Auswirkung auf die Übertragbarkeit auf den deutschen

Versorgungskontext. Das ist keine Frage. Aber meine Frage ist: Was wurde hier untersucht? Wir haben als zVT watch and wait bestimmt und nicht watch and wait gefolgt im Rezidivfall von einer Immuncheckpoint-Therapie, entweder mit Monotherapie oder Immuncheckpoint und CT. Das wollte ich kurz einleitend sagen.

Worauf ich aber jetzt eingehen will, ist die Frage, inwieweit die Therapie nicht der Versorgungsrealität entspricht. Das ist das, was das IQWiG moniert hat, und was eine mögliche Verzerrung macht. Es wurde viel darüber diskutiert, Herr Hastedt hätte gern die Darstellung auf Einzelpatientenebene gesehen. Ich denke, wenn wir die hätten, müssten wir Ihnen als Experten diese vorlegen, weil ich mich nicht in der Lage sehen würde, hier in irgendeiner Art und Weise zu beurteilen, ob das die adäquate Therapie war, die erfolgt ist, ob Lokaltherapie versus systemisch adäquat war. Das könnten wir nicht bewerten, selbst wenn Sie das vorgelegt hätten.

Aber die Frage ist: Wie hoch ist diese Unsicherheit? Wir haben beim OS im zweiten Datenschnitt eine Hazard Ratio von 0,45. Wir haben ein oberes Konfidenzintervall von 0,85, und wir haben 14 versus 29 Prozent Ereignisse. Das sind nicht extrem viele aber auch nicht wenige. Wie hoch ist die Unsicherheit dadurch, dass Patienten eventuell nicht das bekommen haben, was sie in Deutschland inzwischen seit 2017 bzw. 2019 bekommen würden? Ich wollte darum bitten, dass man das wenigstens grob abschätzen kann.

Frau Nink hat gesagt, dass ungefähr die Hälfte keine adäquate Immuntherapie bei den systemischen Therapien erhalten hat, wenn ich das richtig verstanden habe. Der pU sagte, 75 Prozent von denen, die eine systemische Therapie erhielten, haben einen Checkpoint-Inhibitor erhalten. Herr Wörmann sagt, die deutsche Versorgungsrealität ist Pi mal Daumen 80 Prozent.

Jetzt ist die Frage: Von denen, die keine systemische Therapie erhalten haben, wie viele sind das von diesen 50 Prozent, die eine systemische Therapie erhalten haben, von denen ein Großteil Checkpoint erhalten hat, aber nur ungefähr drei Viertel. Das sind dann noch einmal 50 Prozent. Ich habe das so verstanden, dass ungefähr 30 Prozent – das wurde nachgereicht, das war diese Diskussion um solitäre Metastasen, um Lokalrezidive – aufgrund ihrer Rezidivlokalisierung keine systemische Therapie erhalten hätten, ob die im Einzelfall vielleicht doch eine erhalten haben, oder andere, die formal fernmetastasiert sind, keine erhalten, weil sie wie gesagt eine solitäre ZNS-Metastase haben, das sind Kleinigkeiten. Die 30 Prozent ziehe ich von den 50 Prozent ab, die keine systemische Therapie erhalten haben. Die ziehe ich mit den gewissen Unsicherheiten grob Pi mal Daumen ab. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch rechne. Dann sind noch ungefähr 20 Prozent übrig, bei denen es unklar ist – wenn Sie darauf vielleicht noch einmal eingehen können –, die nicht entweder aufgrund der Rezidivlokalisierung ohnehin eine Lokaltherapie erhalten haben, oder die eine systemische Therapie erhalten haben und dann zu 75 Prozent auf Checkpoint.

Für mich bleiben, wenn ich versuche, mir das zusammensetzen, ungefähr 20 Prozent übrig, bei denen unklar ist, warum sie keine systemische Therapie erhalten haben. Wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten, vielleicht auch noch etwas dazu, wie groß Sie diese Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext vor dem Hintergrund dieses OS-Ergebnisses einschätzen, also der Größe des Effektes.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber nur kurz und nicht zu dem zentralen Punkt von Frau Müllers langer Frage: Der erste Punkt, den Sie deutlich gemacht haben, ist: Wir reden hier über Unterschiede zwischen einem kurativen Konzept und einem nicht mehr kurativen Konzept. Das ist der Unterschied, warum wir uns sehr auf das DFS fokussieren. Dafür haben wir eine eigene Methodik. Das ist etwas anderes, als wenn wir im nichtkurativen Konzept sind. Das haben Sie deutlich gemacht.

Die zweite Frage ist eine an den pU. Wir würden uns wünschen, wenn wir diese Fragen im deutschen Versorgungskontext bei den Patienten hätten, die aus deutschen Zentren eingeschlossen worden sind. Unser Problem ist, dass wir hier dadurch eine Unsicherheit sehen, dass die Mehrzahl der Patienten in einem anderen Versorgungskontext behandelt wurde. Deshalb haben wir uns zurückgehalten, das zu interpretieren, weil es uns schwerfällt

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Griesinger, Sie müssen sich stumm schalten.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich wollte etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber noch redet Herr Wörmann. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ging mir darum, noch einmal deutlich zu machen: Wir machen etwas Kaffeesatzleserei für uns, weil wir nicht wissen, was die relativ kleine Anzahl von deutschen Patienten hat. Wenn wir die hätten, wären wir begeistert. Dann würden wir das direkt für uns in die Leitlinien übernehmen. Das machen wir nicht, und deshalb kommt diese Unsicherheit heraus.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Entschuldigung, wenn ich zu Störgeräuschen geführt habe. – Frau Müller, ich will einmal konkret darauf antworten. Nehmen wir einmal an, diese 20 Prozent, bei denen wir es nicht wissen, die vielleicht keine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie bekommen haben, die hätten alle Immuncheckpoint-Inhibitoren bekommen, wenn wir zwischen 20 und 30 Prozent eine Fünfjahresüberlebensrate bei denen bekommen, dann haben wir noch einmal 4 Prozent mehr. Das ist, glaube ich, die Unsicherheit. Aber dann reden wir hier nicht mehr über eine Hazard Ratio von 0,45, sondern von 0,49 oder 0,51. Aber das ist das, was wir dann herausbekommen. Ich denke, das sollte die Antwort auf die Frage sein.

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

Frau Dr. Müller: Das ist genau die Frage. Ich wollte eine Abschätzung haben, wie groß die Verzerrung bezüglich des OS ist, die sicherlich da ist. Da stimmen wir dem IQWiG zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich weiß nicht, ob es Zeit für eine neue Frage ist. Wir würden noch etwas zu den Endpunkten fragen, aber das kann ich auch später machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, fragen Sie. Dann kommt Herr Hastedt noch einmal, und danach müssen wir langsam zum Ende kommen.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: In der Studie wurden keine Daten zur Symptomatik und Lebensqualität erhoben. Können Sie sagen, was die Rationale war, weil das durchaus wichtig ist? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Berning.

Frau Dr. Berning (Roche Pharma): Uns als pU ist es auch wichtig, Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erheben. Im Falle der IMpower010 ist dies leider nicht erfolgt, und wir können Ihnen keine Daten vorlegen. Ich möchte aber betonen, dass wir uns hier in einer adjuvanten Situation befinden, in der die Heilung der Patienten im Vordergrund steht. Das heißt, das Fehlen dieser Daten stellt die Vorteile von Atezolizumab im Gesamtüberleben und beim krankheitsfreien Überleben nicht in Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir nichts zur Rationale gehört, Frau Teupen, aber wir nehmen das zur Kenntnis. Okay?

Frau Teupen: Ja. Ich würde auch sagen, das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Herr Hastedt, Sie waren am Ende der Liste, um noch einen anderen Block anzureißen.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Genau, alle Fragen schaffen wir sowieso nicht mehr. Ich glaube, wir müssten noch zu den DFS-Daten sprechen. Das ist uns sehr wichtig. Dazu haben Sie vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers vorhin schon etwas gesagt. Ehrlich gesagt, reicht uns das als Erklärung nicht. Wir müssen noch einmal nachhaken. Die Anforderungen der Modulvorlagen sind eindeutig. Für einen Datenschnitt sind die Daten vollständig vorzulegen, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte. Es steht in der Modulvorlage explizit: Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Vielleicht können Sie uns erläutern, warum das bei Ihnen eine Sondersituation ist, wo Sie uns die aktuellen DFS-Daten nicht liefern konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. –Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Wir verstehen das Bedürfnis, dass Sie Daten für diesen weiteren Datenschnitt von April 2022 für das krankheitsfreie Überleben sehen möchten. Ich möchte an dieser Stelle klarstellen, dass erstens für diesen weiteren Datenschnitt eine Analyse für das krankheitsfreie Überleben nicht im Protokoll SAP präspezifiziert war. Das bedeutet: Diese Daten liegen nicht vor, und sie können unter Einhaltung von internationalen Richtlinien, wie zum Beispiel GCP, welches vorher schon erwähnt wurde, nicht ausgewertet werden; denn zweitens: Diese Studie ist eine noch laufende Studie. Das bedeutet, die finale Analyse für den primären Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens hat zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht stattgefunden. Es waren zwei Analysezeitpunkte präspezifiziert, einmal die Interimsanalyse, die wir vollumfänglich im Dossier dargestellt haben, und die finale Analyse des krankheitsfreien Überlebens, die zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht stattgefunden hat, weil die geplante notwendige Ereigniszahl nicht erreicht war. Somit zusammengefasst: Um die Integrität und die Validität dieser noch laufenden Studie aufrechtzuerhalten, ist es essenziell und fester Bestandteil von Good Clinical Practice, sich an die präspezifizierten Analysezeitpunkte zu halten. Aus Sicht von Roche sind die aktuell verfügbaren Daten aussagekräftig und belastbar und sollten für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt habe ich dazu mit Anmerkungen Herrn Wörmann, Frau Müller, Frau Nink, dann wieder Herrn Hastedt. Dann müssen wir langsam in die Schlussrunde kommen. – Bitte schön, Herr Wörmann, Frau Müller, Frau Nink.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht nicht um das DFS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie wollen zu den Abbruchraten etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das am Schluss. – Frau Müller, dann Frau Nink.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Das ist der zweite relevante Punkt. Herr Wörmann hat es gesagt, die Rezidive sind in einer adjuvanten Situation relevant. Das ist von uns aus völlig klar. Nun haben wir die Situation, dass einige pharmazeutische Unternehmer – ich habe den Eindruck, es werden einige mehr – trotz unserer klaren Vorgabe, wir wollen für die aktuellsten Datenschnitte jeweils alle patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt haben, diese nicht vorlegen, dann nur, wenn sie geplant sind und für ungeplante, wenn andere Analysezeitpunkte geplant sind, nicht vorgelegt haben. Das ist für uns – ich sage das einmal – relevant. Wir machen eine frühe Nutzenbewertung. Das ist ohnehin schon eine gewisse Limitation. Aber es ist relevant, dass wir möglichst die aktuellsten Ergebnisse zur Verfügung haben. Ich wollte dazu noch einmal genauer nachfragen. Sie haben auf die GCP-konforme Studiendurchführung abgehoben. Das ist natürlich richtig. Nach meiner Kenntnis ist es nach GCP so, dass man nicht zu irgendwelchen Zeitpunkten Analysen durchführen darf, die nicht geplant sind, sondern nur zu den geplanten Zeitpunkten. Das steht im Widerspruch zu unserer

Anforderung und unserem berechtigten Wunsch, um eine adäquate Nutzenbewertung durchzuführen, die aktuellsten Daten nicht nur für einen Endpunkt zu haben.

Jetzt ist meine Frage: Ein Teil der pU oder der überwiegende Anteil der pU legt diese Auswertungen trotz dieser Vorgaben vor. Was sind die Auswirkungen, wenn Sie zu einem Datenschnitt, für den es nicht präspezifiziert war, wie hier für den zweiten Datenschnitt, also das DFS, diese Analyse durchführen? Müssen Sie dann für multiples Testen zum späteren Zeitpunkt adjustieren, was Auswirkungen auf die Frage hätte, ob man einen Benefit nachweisen kann? Wie ist das? Auch die Zulassungsbehörden wollen teilweise zusätzliche Datenschnitte, die nicht präspezifiziert sind. Wie ist es da? Da wäre ganz formal nach GCP eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen für spätere Datenschnitte fällig. Das würde mich interessieren, weil wir damit zunehmend Probleme haben. Vielleicht kann der vfa auch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe zunächst Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Diese Studie ist – das habe ich bereits gesagt – eine noch laufende Studie. Das bedeutet, dass wir die finale Analyse für den primären Endpunkt noch nicht durchgeführt haben. Damit habe ich mich auf GCP bezogen, um die Integrität und die Validität der Studie nicht zu gefährden und Atezolizumab für ein größeren Patientenkollektiv möglich zu machen. Aktuell befinden wir uns, wie bereits diskutiert, basierend auf der Diskussion mit den Zulassungsbehörden auf einer kleinen Subpopulation. Die Studie war aber für eine viel größere Population geplant. Diese Analysen stehen noch aus. Damit würden wir die Studie gefährden.

Sie haben recht: Würde man jetzt bei dem primären Endpunkt einen zusätzlichen Analysezeitpunkt einfügen, müsste man das Alpha adjustieren. Aber das würde hier wiederum ein Protokoll-Amendment nach sich ziehen und bedeuten, nach Kenntnis der Daten müssten wir ein Protokoll-Amendment durchführen. Das ist wiederum auch nicht vertrauenswürdig und würde die Integrität der Studie gefährden. Hier muss man berücksichtigen, dass das eine noch laufende Studie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Dr. Eberhardt. Bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich verstehe die Diskussion nicht. Wir können doch nicht Dinge fordern, die hinterher dazu führen, dass die Studie komplett infrage gestellt wird. Das tut mit leid. Jedes gute Journal – The New England Journal of Medicine oder The Lancet oder The Lancet Oncology oder JCO – würde einem hinterher die Daten um die Ohren hauen. Das kann doch nicht die Konsequenz sein. Ich verstehe, dass Sie frühe Nutzenbewertungen machen wollen, aber da muss man mit dem klarkommen, was man vorliegen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Frau Müller, Haken dran?

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch eine kleine Frage: Wie gehen Sie vor, wenn die Zulassungsbehörden das fordern? Machen Sie dann auch dieses entsprechende Prozedere, dass Sie eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen vornehmen und das notwendige Protokoll anwenden? Das ist im Prinzip das Gleiche. Wenn die Zulassungsbehörden einen Datenschnitt sehen wollen, der nicht präspezifiziert ist – sie wollen teilweise zusätzliche Datenschnitte, die wir übrigens auch heranziehen –, wie ist da das Prozedere? Da müsste sich eigentlich die gleiche Problematik ergeben.

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

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ja, die Zulassungsbehörden fordern zusätzliche Datenschnitte. Aber wir haben generell hier den Fall, dass der konfirmatorische Datenschnitt schon erreicht wurde und dass die weiteren Datenschnitte, die durch die Behörden gefordert werden, rein explorativ sind. Das wäre eine andere Situation, als bei einer laufenden Studie, wo die finale Analyse des primären Endpunktes nicht erreicht ist.

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

Frau Nink: Dazu würde ich gern nachfragen, weil sich das für mich nicht ganz erschließt. Der pU hat selber formuliert, dass es hier um eine Subpopulation geht, die sich erst im Laufe des Zulassungsverfahrens herauskristallisiert hat. Die Planung, die ursprünglich für den primären Endpunkt DFS gemacht wurde, hat sich auf eine andere Population bezogen, insgesamt sogar drei verschiedene Populationen, einschließlich der ITT-Population, die aber jetzt mit der hier betrachteten Population nichts zu tun hat. Das ist eine kleinere Teilpopulation, um die es hier geht, nämlich die Patientinnen und Patienten, deren Tumor eine PD-L1-Expression über 50 Prozent auf den Tumorzellen hat. Für diese Population hat es keine Planung der Auswertungsstrategie gegeben, auch keine Verteilung des Alphas. Deshalb ist es für uns nicht nachvollziehbar. Wir sehen auch nicht, dass die Integrität der Studie beschädigt wird, weil das für diese Patientinnen und Patienten nicht die Planung des primären Endpunktes war, sondern das wurde vielmehr später als sekundärer Endpunkt in die Studie eingeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Hieke-Schulz und dann Frau Hoffmann. Bitte fassen Sie sich kurz. Das müssen wir danach diskutieren. Da werde ich die Anforderungen zugrunde legen, die der G-BA an anderer Stelle formuliert, wenn es um die Frage präspezifizierte Endpunkte, präspezifizierte Auswertungen geht. Man muss immer überlegen, was man an anderer Stelle in umgekehrter Weise diskutiert. Das sage ich nur an die Adresse derjenigen, die es interessiert. Ich habe noch ein wenig im Kopf, wenn es umgekehrt passiert, was wir hier für Diskussionen führen. Damit ist aber nichts präjudiziert. Deshalb Frau Hieke-Schulz und Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Frau Nink, Sie haben es schon erwähnt: Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben für die jetzige, hier diskutierte Subpopulation war sehr wohl als sekundärer Endpunkte im Protokoll SAP präspezifiziert. Somit rollen wir die ganze Geschichte im Endeffekt wieder neu auf. Deshalb liegen uns die Daten für den weiteren Datenschnitt nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Ich würde zu dem Thema gern ergänzen: Wir haben den einen Datenschnitt vollumfänglich dargestellt. Die Daten sind bewertbar und belastbar. Den zweiten Datenschnitt haben wir zusätzlich dargestellt, um die verfügbaren, aktuellen Daten zum OS darzustellen, was jetzt ein wenig zu unserem Nachteil gereicht. Aber die Daten, die wir darstellen, sind die aktuell verfügbaren. Es kommen weitere. Aber das, was wir hier vor uns haben, kann man durchaus bewerten, und sie zeigen den Nutzen für die Patienten auf der Seite des Gesamtüberlebens und Vermeidung der Rezidive.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich noch Herrn Wörmann, der einen Kommentar zu den Abbruchraten geben wollte. Danach würde ich Herrn Hastedt fragen, ob er eine weitere Frage hat, und anschließend gebe ich dem pU das Wort zur Zusammenfassung geben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sorry, ich weiß, dass Sie Zeitdruck haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Ich habe keinen Zeitdruck, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mein Punkt war, dass wir gerade eine Lernkurve bei der adjuvanten Therapie haben. Wir haben das beim Mammakarzinom diskutiert, bei Pembrolizumab. Für uns sind immer die Therapieabbruchraten ein wichtiges Maß dafür, wie giftig eine Therapie ist, wie toxisch sie erlebt wird. Wir haben bei Atezolizumab gerade gesehen: Die Abbruchraten sind in der adjuvanten Situation doppelt so hoch, verglichen mit der palliativen Situation, 18 gegen 8 Prozent. Wir haben das beim Mammakarzinom, Pembrolizumab, neoadjuvant/adjuvant genauso diskutiert. Die Bereitschaft für Patientinnen und Patienten, die Therapie auszuhalten, ist höher in der palliativen als in der adjuvanten Situation. Deshalb müssen wir mit anderen Maßen umgehen. Ich wollte nur sagen, das ist eine

Lernkurve, die wir gerade durchmachen. Das wird in den nächsten Verfahren sicherlich auch noch auf uns zukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Köhler, PatV.

Herr Dr. Köhler: Ich finde die Diskussion sehr interessant. Beim 35. Krebskongress wurde jetzt festgestellt, dass wir sehr oft positive Studienergebnisse bei diesen neuen Medikationen haben, die sich aber in der realen Welt nicht wiederfinden. Wenn ich jetzt die Diskussion sehe, glaube ich, könnte man eine Erklärung in den Argumentationen des pU durchaus ableiten. Ich finde auch, dass zur Lebensqualität hier wenig, wenn überhaupt etwas gesagt wurde. Die halte ich aus Patientensicht für sehr relevant; denn der Patient muss das aushalten. Die letzte Ausführung war: Palliativ sind die Patienten sehr viel mehr bereit, auszuhalten. Wie ist es denn mit einer Therapie, die letztendlich nur in geringen Graden relativ kurzfristig kurativ ist? – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. – Möchte dazu jemand replizieren? Der pU hat gesagt, er hat keine Lebensqualitätsdaten. Ob die Begründung tragfähig ist oder nicht – Haken daran. Sie haben keine. Sie haben nicht gesagt, wieso sie keine erhoben haben. Das nehmen wir auch zur Kenntnis. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Herr Köhler, da stimme ich Ihnen nicht zu. Alles, was wir wissen, ist, dass wir Patienten haben – das sehen wir in der Praxis, darauf hat Herr Griesinger hingewiesen –, die nach Immuntherapie langfristig überleben, fünf, sieben Jahre mittlerweile. Das wissen wir auch von anderen Tumorentitäten. Aber wir sehen es vor allen Dingen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Für diese Patienten ist es von hohem Entscheidungsgrund, dass sie die Möglichkeit haben zum Beispiel eine adjuvante Immuntherapie zu bekommen. Das kann man nicht einfach so wegwischen.

Zum Langzeitüberleben über mehrere Jahre im Vergleich zu der Lebensqualität unter Immuntherapie muss ich sagen: Unter meinen Patienten gibt es nur wenige, die überhaupt die Immuntherapie absetzen. Die gibt es natürlich immer, wenn Nebenwirkungen auftreten, aber die sind mittlerweile sehr gut zu beherrschen.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich wollte dazu noch sagen, die Wahrscheinlichkeit eines Abbruchs ist sowohl vom Patienten als manchmal auch vom Arzt, wenn der Verdacht besteht, dass Nebenwirkungen der Therapie bestehen. Wenn ich ein Konzept habe, das noch in der Erforschung ist, bei dem noch nicht ganz klar ist, dass das Konzept wirklich trägt, dann kann ich mir vorstellen, dass die Abbruchrate etwas höher ist. Ich kann nur das bestätigen, was Herr Eberhardt gerade gesagt hat. Bei diesen überragenden DFS- und OS-Daten würden wir jeden Patienten animieren, gegebenenfalls eine gewisse Toxizität in Kauf zu nehmen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Jetzt noch einmal Herr Hastedt. Sie wollten noch einen weiteren Fragekomplex aufmachen.

Herr Dr. Hastedt: Ich müsste nicht unbedingt noch einen neuen Komplex aufmachen, aber wir waren vorhin schon beim DFS. Dazu habe ich noch eine letzte Frage, wenn ich darf.

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

Herr Dr. Hastedt: Zur Validität der DFS-Daten, unabhängig von diesem Datenschnitt, bei dem wir immer noch nicht ganz verstehen, warum, wenn die EMA Interimsdatenschnitte fordert, die pharmazeutischen Unternehmer diese vorliegen können, und Sie in diesem Fall nicht. Wir haben uns unabhängig davon gefragt, warum bei den DFS-Ereignissen nur zu 53 Prozent diese durch ein unabhängiges Komitee bewertet wurden, obwohl Sie das ursprünglich so geplant hatten. Wir haben aus dem EPAR entnommen, dass es relativ große Diskrepanzen zwischen den Bewertungen dieses unabhängigen Komitees und der Bewertung durch die Studienärzte gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Wie Sie sagen, Post-Hoc wurden die Rezidive basierend auf der Diskussion mit den Zulassungsbehörden noch unabhängig, zentral und verblindet angeschaut. Wie Sie auch sagen, hat das nur für 53 Prozent stattgefunden. Wir hätten uns auch mehr gewünscht, aber leider wurde das nur für die 53 Prozent durchgeführt. Was wir aber für die 53 Prozent sehen, ist, dass wir eine sehr hohe Übereinstimmung von 91 Prozent haben. Wenn man sich bei den 53 Prozent das krankheitsfreie Überleben, basierend auf den verblindeten Rezidiven, anschaut, dann sehen wir identische Ergebnisse wie zu den nicht verblindeten Rezidiven. Das führt wiederum dazu, dass die Validität des krankheitsfreien Überlebens auch mit den nur 53 Prozent untermauert wird und wir die Daten für das krankheitsfreie Überleben in dem Fall als valide ansehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hieke-Schulz. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Nur noch kurz die Nachfrage: Was war der Grund, dass es nur für 53 Prozent möglich war?

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

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Das wurde von den globalen Kollegen so entschieden. Den Zulassungsbehörden hat das ausgereicht. Damit hat man sich auf die 53 Prozent geeinigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hastedt. Das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Dr. Hastedt: Ja, genau. Danke erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht die Zusammenfassung? Frau Hoffmann, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die lebendige Diskussion in der letzten über einer Stunde um Atezolizumab als adjuvante Monotherapie des frühen operablen NSCLC. Wir haben wichtige Punkte besprochen, zum einen die Bedeutung der Folgetherapien für das Gesamtüberleben und hier insbesondere die patientenindividuellen Faktoren, die die Wahl einer systemischen oder nicht systemischen Folgetherapie beeinflussen. Wir haben gelernt, dass hier beide ihren Platz haben und man das individuell nach Rezidivmuster und anderen Faktoren betrachten muss. In der Diskussion wurde auch deutlich, dass der Anteil der Checkpoint-Inhibitoren im Kontrollarm der Erwartung und dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben haben wir uns mit dem Thema Datenschnitte beschäftigt. Hier möchte ich noch einmal betonen, dass die vorgelegten Daten belastbar und bewertbar sind, und dass für das krankheitsfreie Überleben der Datenschnitt vom Januar 2021 herangezogen werden muss, da andere Daten aktuell noch nicht vorliegen.

Besonders betonen möchte ich zum Ende nochmals die Bedeutung der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab für Patientinnen und Patienten mit einem frühen NSCLC. Ich denke, auch das wurde in der Diskussion klar. In den frühen Stadien ist das Verhindern von Rezidiven von höchster Bedeutung; denn auch wenn sich die Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verbessert haben, so ist ein Versterben an einem fortgeschrittenen Lungenkrebs die Regel. Rezidive werden durch die adjuvante Monotherapie mit Atezolizumab verhindert. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wird unter Atezolizumab um 51 Prozent vermindert.

Fernrezidive sind die häufigste Art der Rezidive im Kontrollarm. Sie treten hier dreimal häufiger auf, als unter Atezolizumab. Der Vorteil beim krankheitsfreien Überleben setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort. Atezolizumab senkt das Risiko zu versterben um 55 Prozent. Im Kontrollarm verstarben doppelt so viele Patientinnen und Patienten wie unter

Atezolizumab. Mit Atezolizumab kann somit erstmals nach mehr als 20 Jahren ein Überlebensvorteil durch die adjuvante Therapie gezeigt werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hoffmann, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere drei klinischen Experten, Herrn Griesinger, Herrn Wörmann und Herrn Eberhardt. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben. Wir werden das zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen, was heute diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 11:18 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-B-042 Atezolizumab

Stand: Mai 2022

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

Atezolizumab

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-042 (Atezolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. März 2020

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

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

Die Recherchen ergaben insgesamt 2331 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 21 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

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

3.2 Cochrane Reviews

Burdett S et al., 2016 [3].

Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer.

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- surgery

Komparator:

- surgery plus radiotherapy (PORT)

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

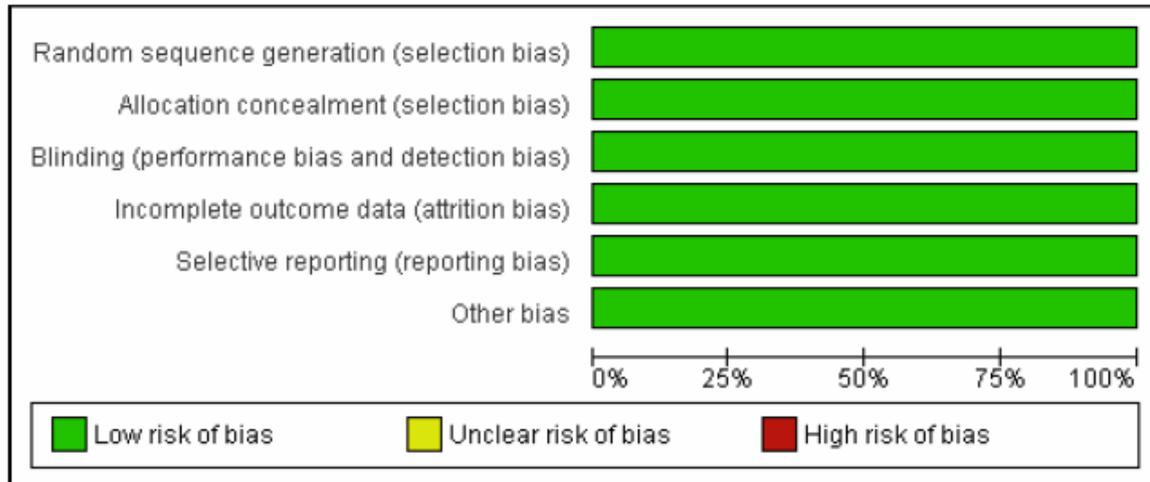
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 trials and 2343 patients

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

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

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

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

Fazit der Autoren

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

3.3 Systematische Reviews

Li R et al., 2019 [11].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- adjuvant chemotherapy

Komparator:

- observation

Endpunkte:

- OS, DFS, local recurrence, distant metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

RCT, randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

Table 2 The risk of bias analysis of the included RCTs

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

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

Studienergebnisse:

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

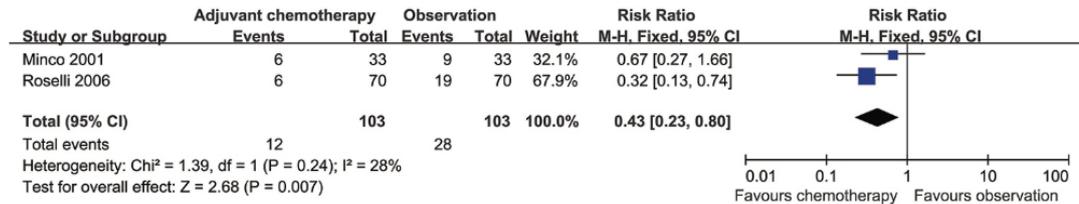


Figure 4 Forest plot of local recurrence associated with adjuvant chemotherapy compared with observation in stage IB NSCLC patients. NSCLC, non-small cell lung cancer.

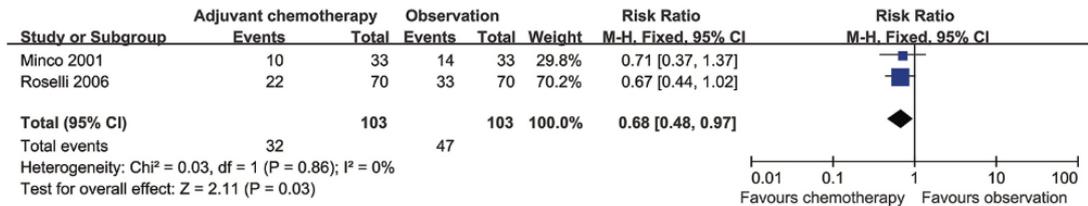


Figure 5 Forest plot of distant metastasis associated with adjuvant chemotherapy compared with observation in stage IB NSCLC patients. NSCLC, non-small cell lung cancer.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Cheng H et al., 2019 [6].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with resected NSCLC

Intervention:

- adjuvant EGFR-TKIs

Komparator:

- chemotherapy or a placebo

Endpunkte:

- DFS, OS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Liu T et al., 2019 [13].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- completely resected pIIIA-N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

- surgical resection with or without PORT according to clinicopathological features

Endpunkte:

- OD, DFS

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline characteristics of included studies

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

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

*, concurrent chemoradiotherapy.

Qualität der Studien:

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

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

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

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- completely resected patients with EGFR mutation-positive NSCLC

Intervention:

- adjuvant EGFR-TKIs

Komparator:

- adjuvant non-EGFR therapy

Endpunkte:

- DFS, OS, (serious) adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies that assigned 1152 patients

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of the eligible studies.

Trial	Phase	Period	Patients Number	Mutation Type	Pathologic Stage	Experimental Events	Control Events	Outcome
Goss 2013	III	Sept.2002- Apr.2005	15	Exon19 deletion and Exon21 LeuS58Arg	IB-IIIa	TKIs(Gefitinib)	Placebo	No statistic DFS or OS benefit
Janjigian 2011	Retrospective	May.2002- Aug.2008	167	Exon19 n = 93(56%) Exon21 n = 74(44%)	I-III	TKIs(Erlotinib/Gefitinib) + Chemotherapy	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Kelly 2015	III	Nov.2007- Jul.2010	161	Exon19 n = 89(55.3%) Exon21 n = 72(44.7%)	IB-IIIa	TKIs (Erlotinib) + Chemotherapy	Placebo	DFS benefit; OS data immature
Li 2014	II	Aug.2008- Sept.2011	60	Exon19 n = 20(33.3%) Exon21 n = 40(66.7%)	IIIa-N2	TKIs (Gefitinib) + Chemotherapy	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Lv 2015	Retrospective	Sept.2004- May.2013	138	Exon18 n = 4(2.9%) Exon19 n = 58(42%) Exon21 n = 70(50.7%) Complex Mutation n = 6 (4%)	I-IIIa	TKIs(Erlotinib/Gefitinib/Icotinib)	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Waterhouse 2012	II	Tus.2008- Jan.2012	106	Mutation type not mentioned	IB-IIIa	TKIs + Chemotherapy (docetaxel, bevacizumab, and erlotinib)	Chemotherapy	No statistic DFS or OS benefit
Xie 2018	Retrospective	Jan.2013- Mar.2017	104	Exon19 n = 58(55.8%) Exon21 n = 46(44.2%)	II-IIIa	TKIs (Gefitinib)	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Yue 2017	II	Sept.2012- May.2015	102	Exon19 n = 58(56.8%) Exon21 n = 43(42.2%) Complex Mutation n = 1 (1%)	IIIa	TKIs (Gefitinib)	Chemotherapy (vinorelbine plus cisplatin)	DFS benefit; OS data immature
Zhong 2018	II	Sept.2011- Apr.2014	222	Exon19 n = 58(52%) Exon21 n = 53(48%)	II-IIIa	TKIs (Gefitinib)	Chemotherapy (Vinorelbine plus cisplatin)	DFS benefit; OS data immature
Feng 2015	II	Feb.2011- Dec.2012	39	Exon18 n = 1(3%) Exon19 n = 16(41%) Exon21 n = 22(56%)	IB-IIIa	TKIs (Icotinib) + Chemotherapy	Chemotherapy	No statistic DES or OS benefit
Tsuboi 2005	III	Oct.2002- Mar.2003	38	Mutation type not mentioned	I-IIIa	TKIs (Gefitinib)	Placebo	No survival data

Qualität der Studien:

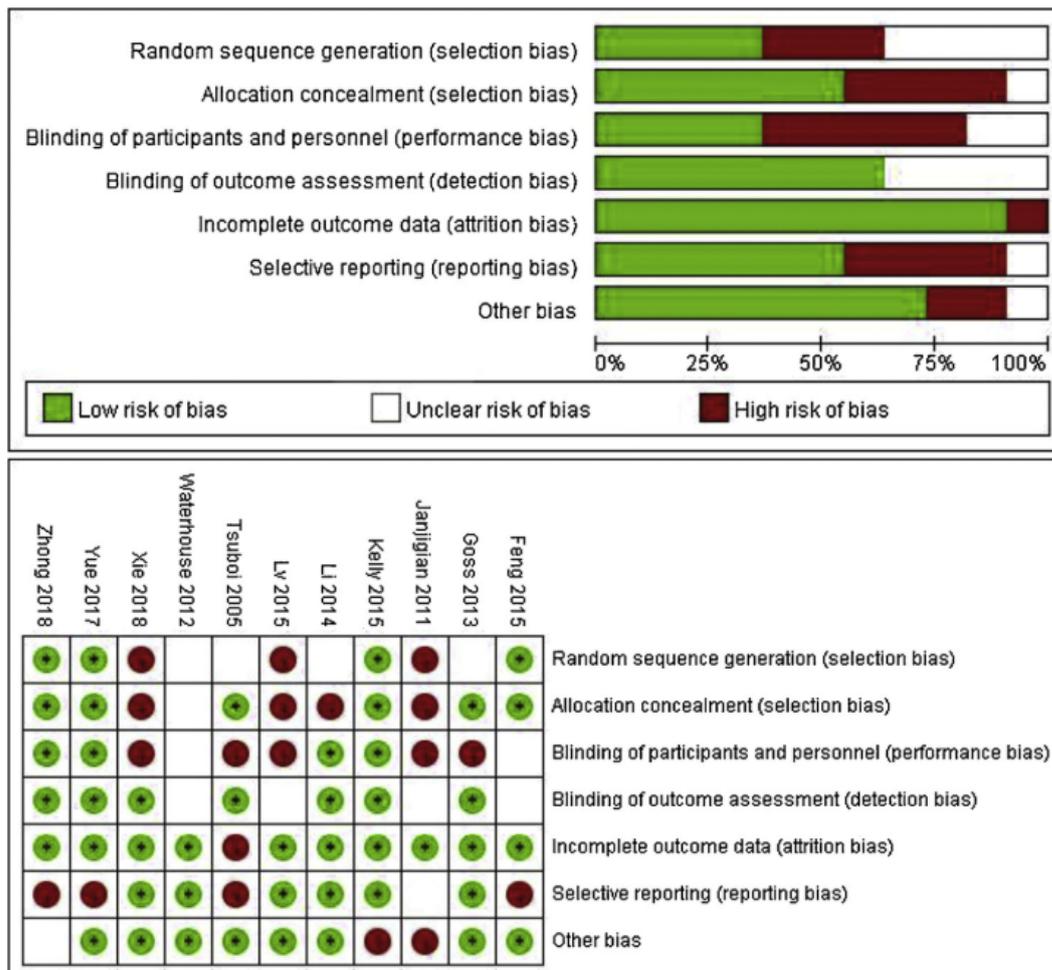


Fig. 6. The assessment of bias of included studies using the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool.

Studienergebnisse:

- adjuvant treatment with EGFR-TKIs can prolong both the OS and DFS when compared to treatment without TKIs as an adjuvant therapy (OS: OR, 0.63; 95% CI, 0.46 to 0.87, P=0.004; heterogeneity I²=61%, P=0.008; DFS: OR, 0.56; 95% CI, 0.43 to 0.72, P < 0.00001; heterogeneity I²=37%, P=0.10).
- predefined subgroup analyses in this meta-analysis suggested a greater DFS with the mono EGFR-TKIs compared with chemotherapy, whereas the OS benefit failed to show a similar difference between the two arms (p=0.30).
- treatment with EGFR-TKIs plus chemotherapy was associated with a significantly longer DFS and OS compared to mono chemotherapy in patients with completely resected EGFR-mutant NSCLC (DFS: OR, 0.48; 95% CI, 0.34-0.68; P < 0.0001; heterogeneity I²=47%, P=0.07; OS: OR, 0.50; 95% CI, 0.31-0.78; P=0.003; heterogeneity I²=57%, P=0.05).
- less severe adverse events (SAEs) were observed in the TKIs group (OR, 0.22; 95% CI, 0.14 to 0.37, P < 0.00001; heterogeneity I²=22%, P=0.28).

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Raphael J et al., 2019 [17].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- adjuvant TKI

Komparator:

- no treatment, placebo or adjuvant chemotherapy

Endpunkte:

- DFS, OS, safety

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

TABLE 1. Characteristics of Included Trials

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

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

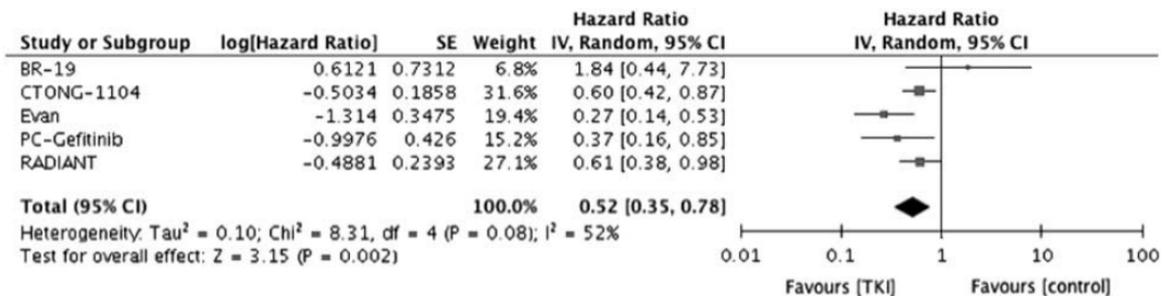


FIGURE 2. Forest plot for DFS in patients harboring an EGFR mutation. CI indicates confidence interval; DFS, disease-free survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

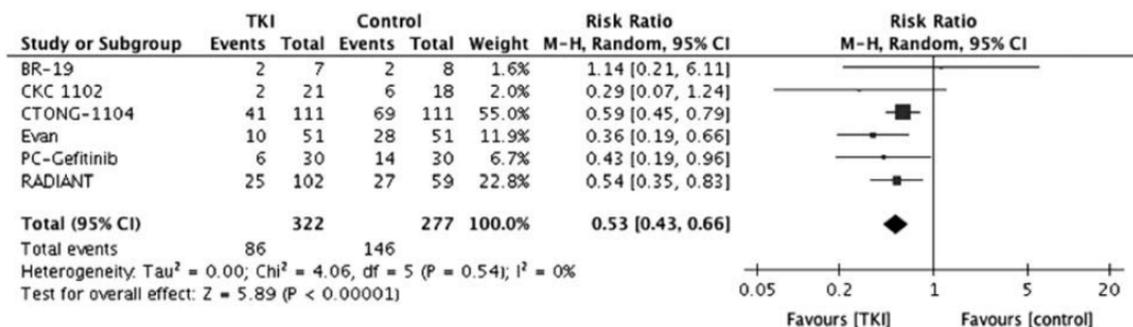


FIGURE 3. Forest plot for 2-year DFS in patients harboring an EGFR mutation. CI indicates confidence interval; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Lu D et al., 2019 [14].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- DFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa scale / Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

- The overall EGFR mutation rate was 48.62%

Qualität der Studien:

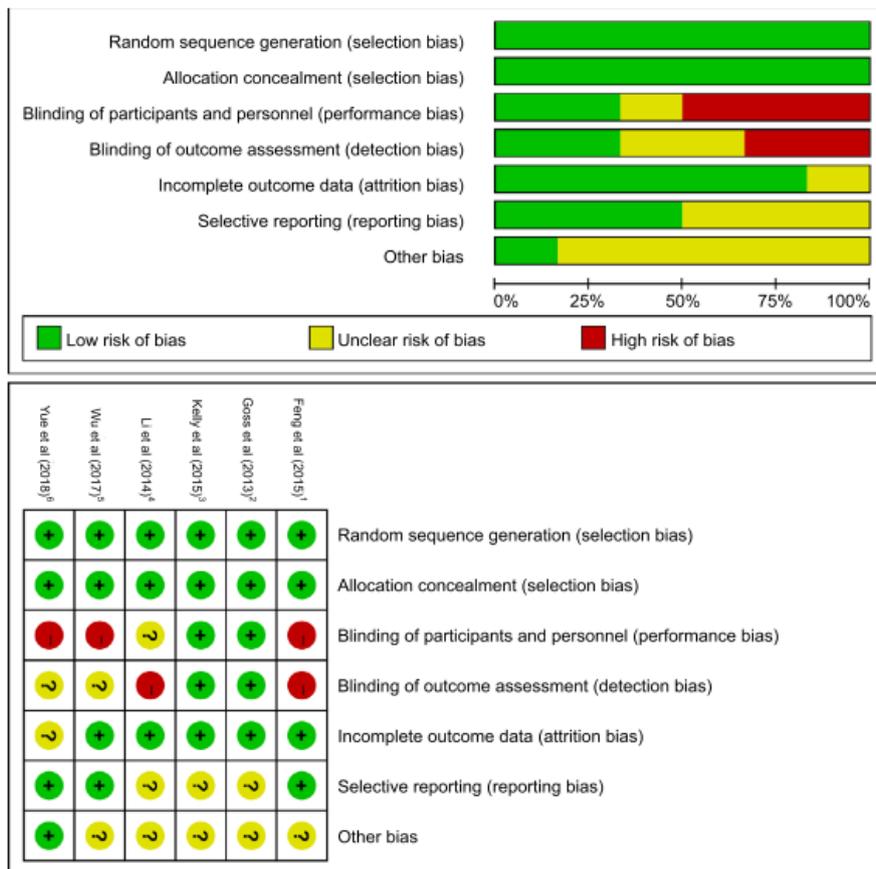


Figure S1 Risk-of-bias graph and summary for the included randomized control trials.

Table S1 Newcastle–Ottawa scale for quality assessment of non-randomized cohort studies

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

Studienergebnisse:

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

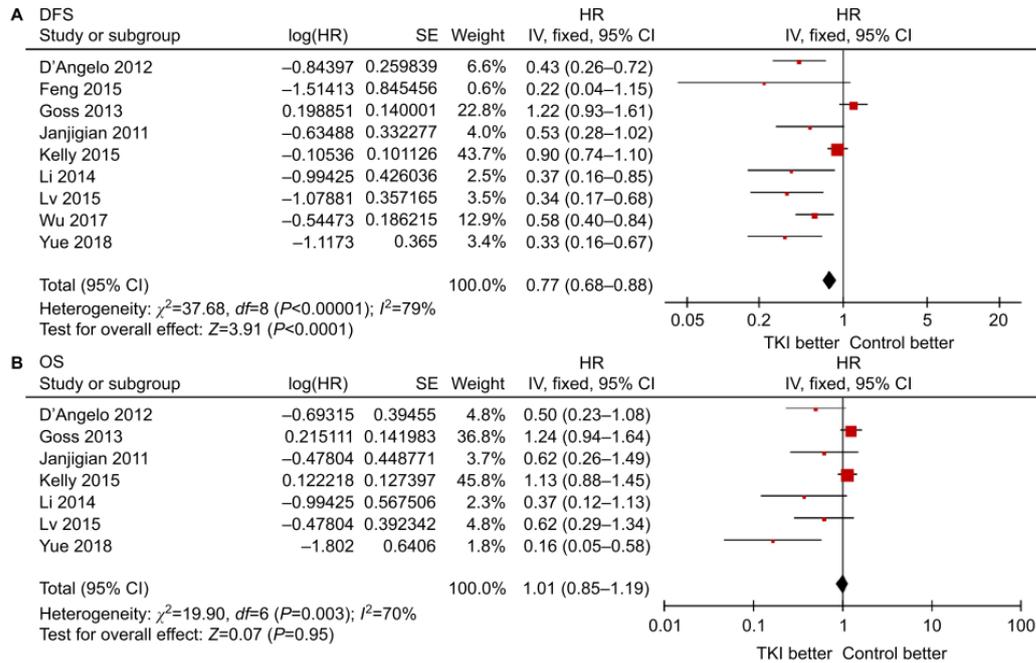


Figure 2 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in patients with NSCLC after radical resection.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

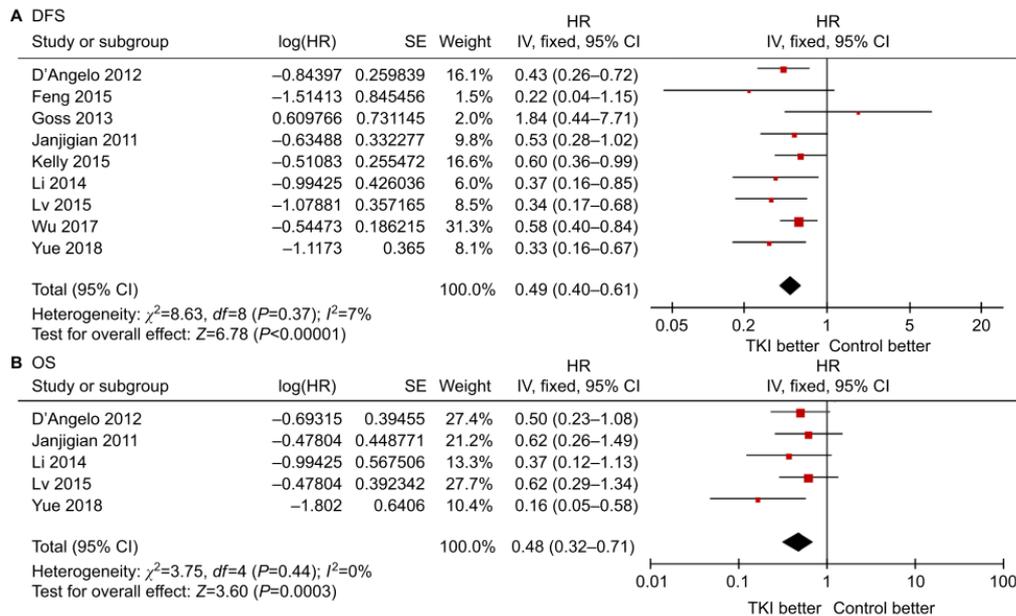


Figure 3 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in patients with EGFR-mutant NSCLC after radical resection.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

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

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

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

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

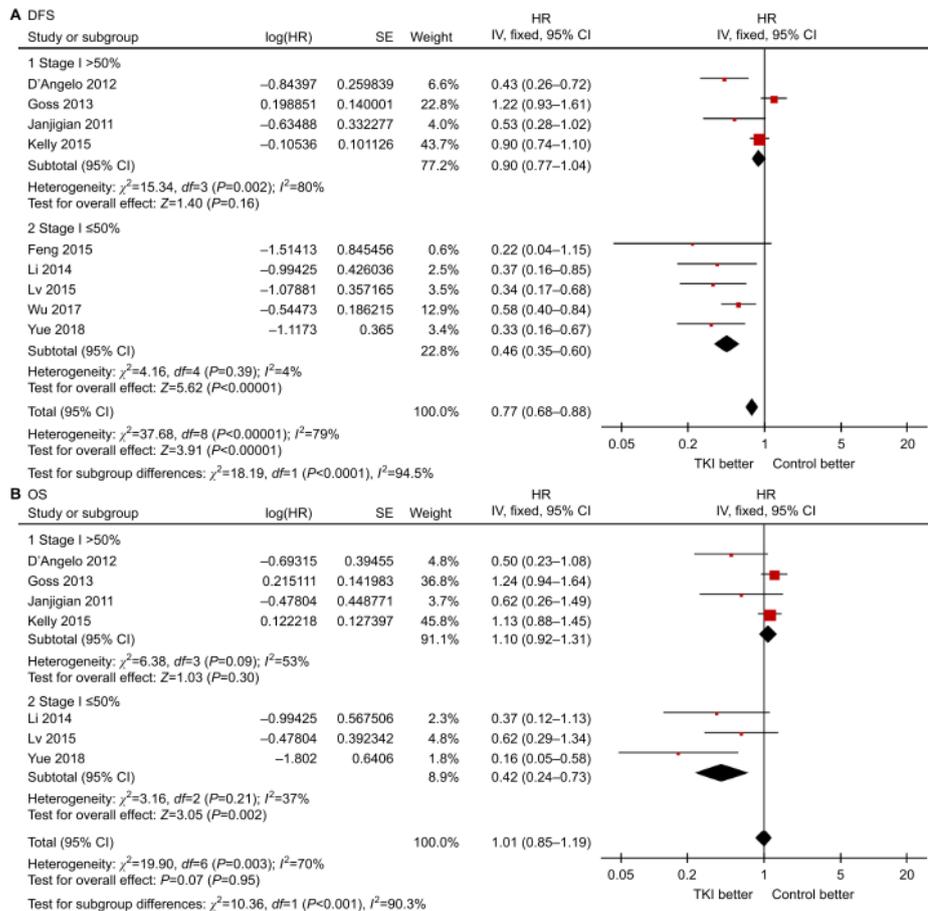


Figure 4 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in subgroups in which >50% and <50% of patients were diagnosed with stage I NSCLC after radical resection.

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

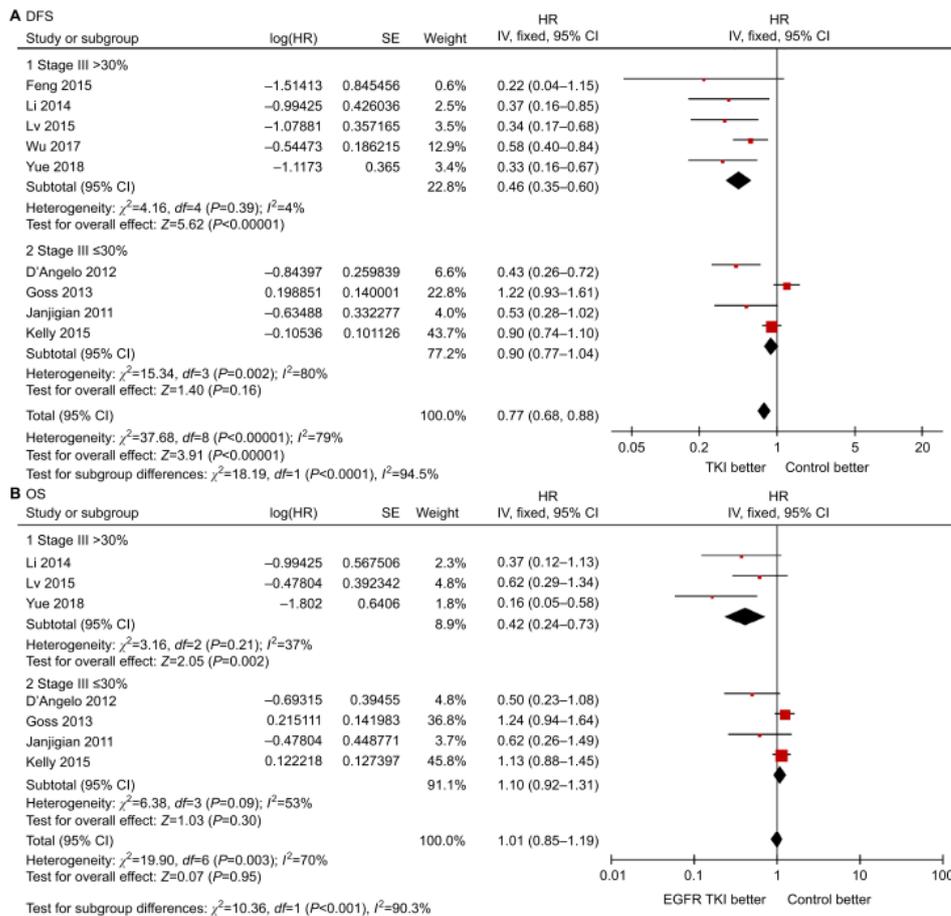


Figure 5 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in subgroups in which >30% and <30% of patients were diagnosed with stage III NSCLC after radical resection.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Qie S et al., 2018 [16]

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

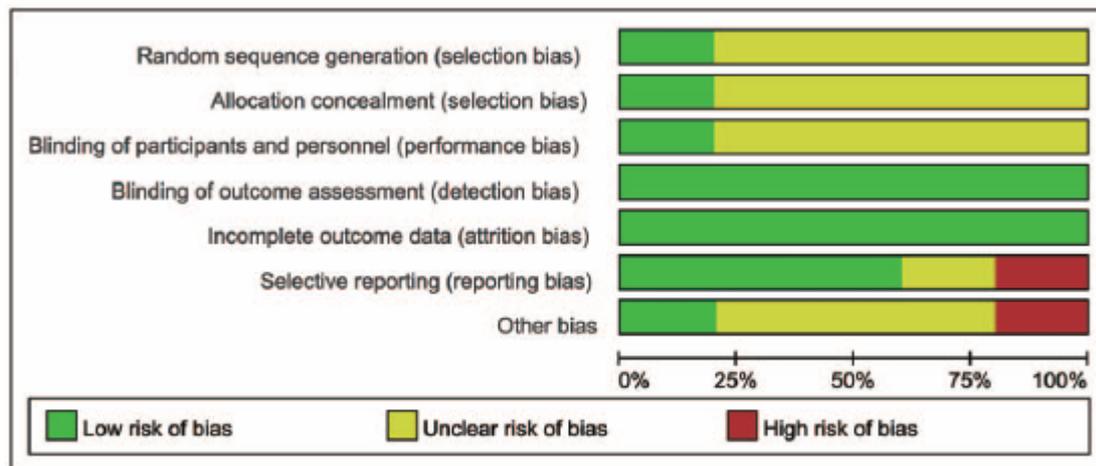


Figure 1. Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Keine Angaben zu Metastasen

Zhao Y et al., 2019 [21]

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- pathologically or clinically suspected stage IIIA-N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- survival data as endpoints

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Adopted Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

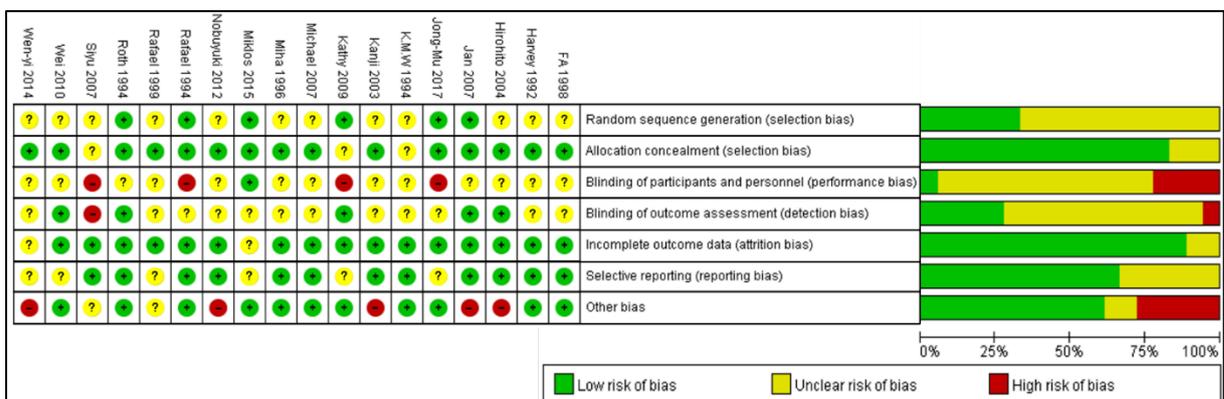
Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

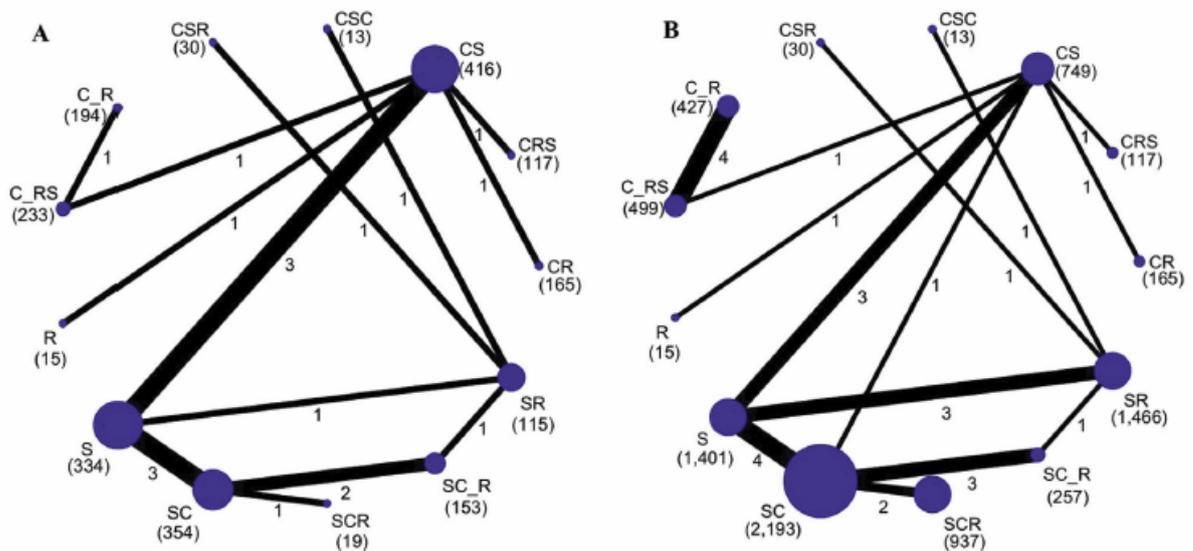


Fig 2. Network of comparisons established for (A) the original network meta-analysis and (B) first-sensitivity analysis. The first-sensitivity analysis additionally included nonrandomized controlled trials. Node size is proportional to the number of included patients (in parentheses). The width of the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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Lei T et al., 2016 [8]

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with locally advanced N2 stage cancer

Intervention/Komparator:

- surgery followed by chemoradiotherapy to surgery followed by chemotherapy alone

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

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

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Meta-analysis:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Liu T et al., 2019 [12].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- locally advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- different agents based concurrent chemotherapy regimens (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

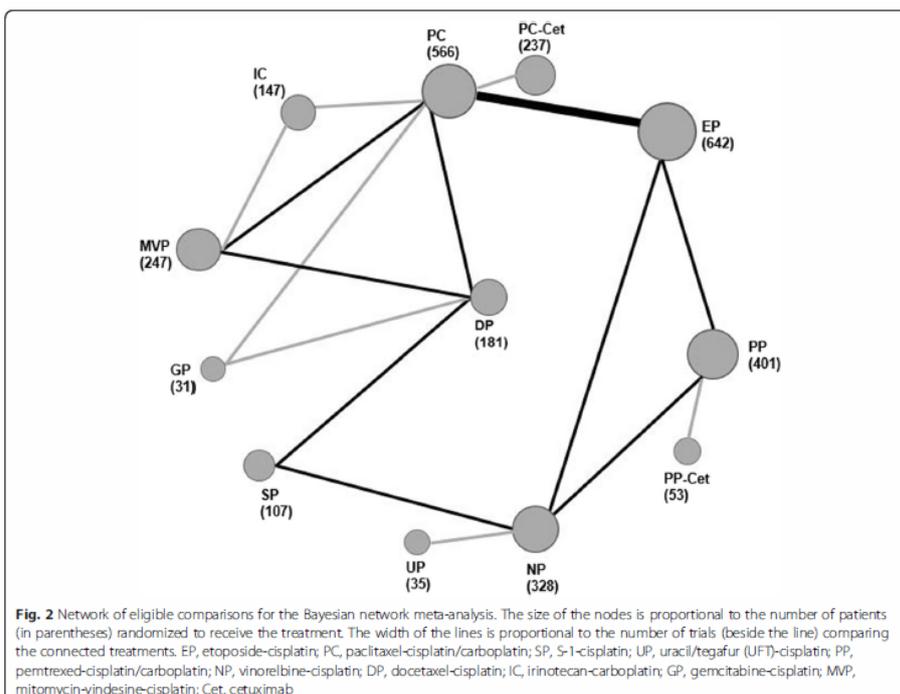
- 14 RCTs with 2975 patients randomized to receive the twelve categories of treatments were included in the meta-analysis
- The twelve treatments were EP, PC, pemetrexed-cisplatin/carboplatin (PP), S-1-cisplatin (SP), uracil/tegafur (UFT)-cisplatin (UP), vinorelbine-cisplatin (NP), gemcitabine-cisplatin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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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



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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Chen Y et al., 2018 [4]

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

- preoperative induction chemoradiotherapy with chemotherapy alone in the treatment

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

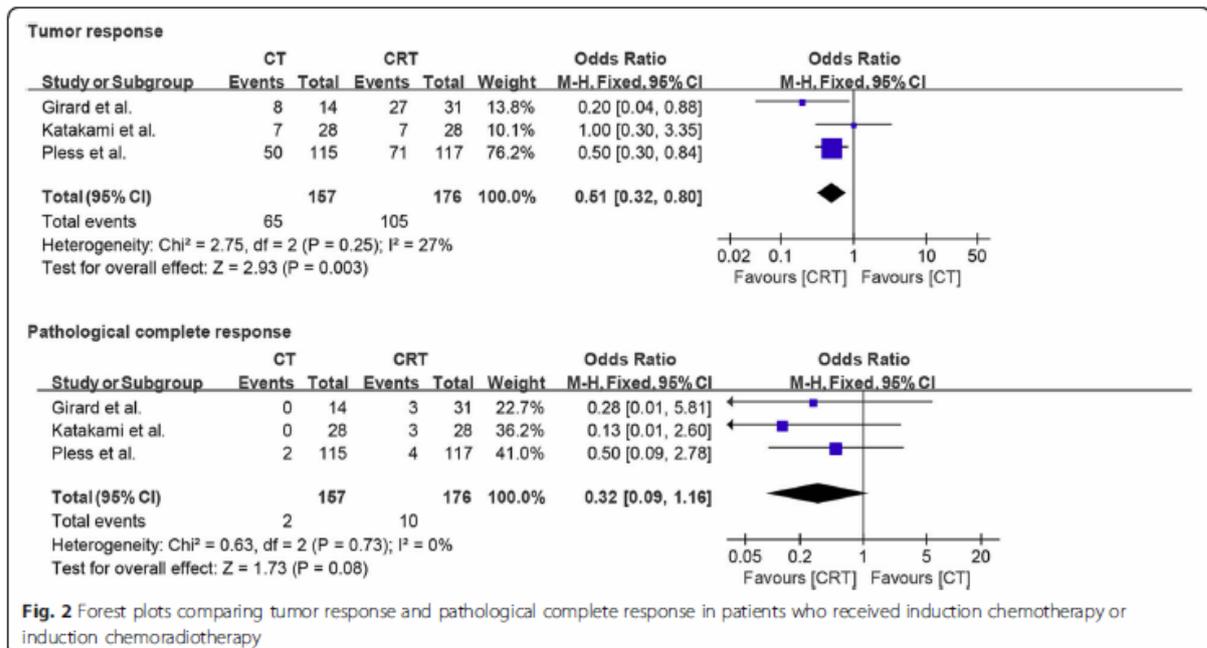
Abbreviations: GC gemcitabine + cisplatin, DP docetaxel + cisplatin, DC docetaxel + carboplatin, VP vinorelbine + cisplatin, PC paclitaxel + carboplatin, Seq RT sequential radiochemotherapy, Con RT concomitant radiochemotherapy

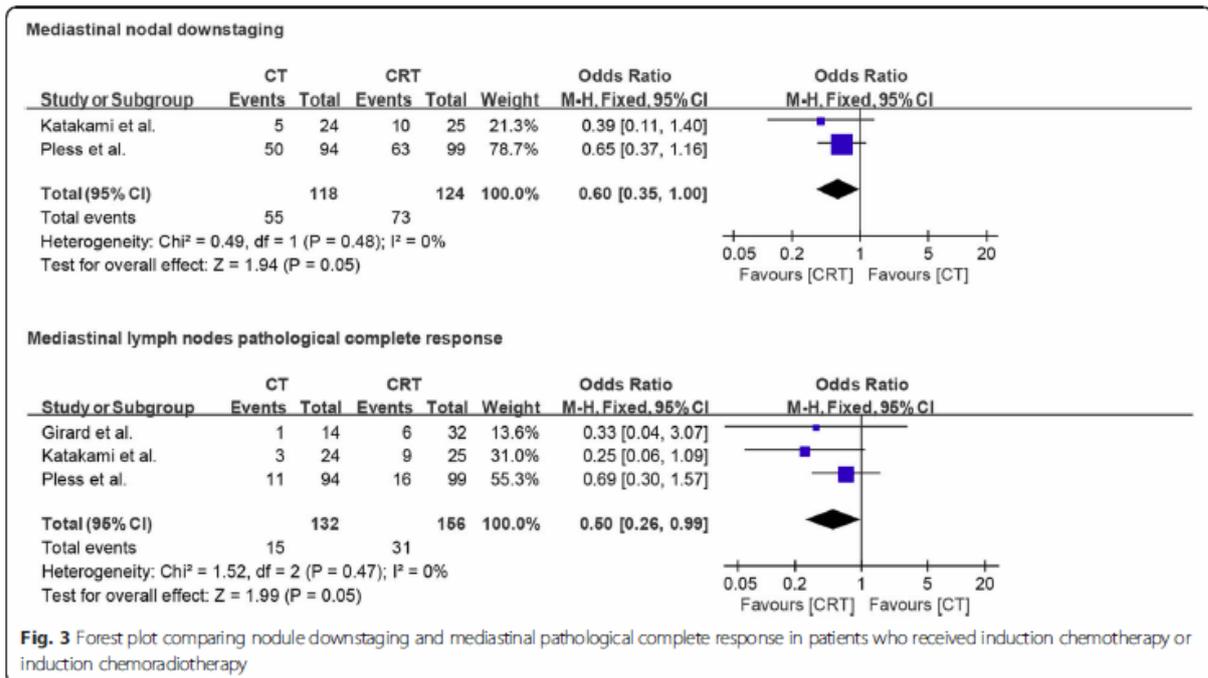
Qualität der Studien:

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

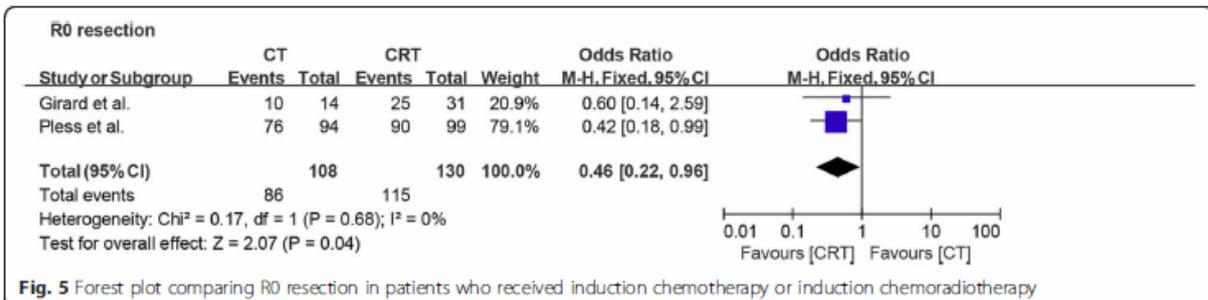
Studienergebnisse:

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





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



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

Fazit der Autoren

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

Chen YY et al., 2015 [5]

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

- surgery plus postoperative chemotherapy versus surgery alone

Endpunkte:

- OS, DFS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- RCTs published after January 1, 1992 were enrolled

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen trials with 3,923 patients

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

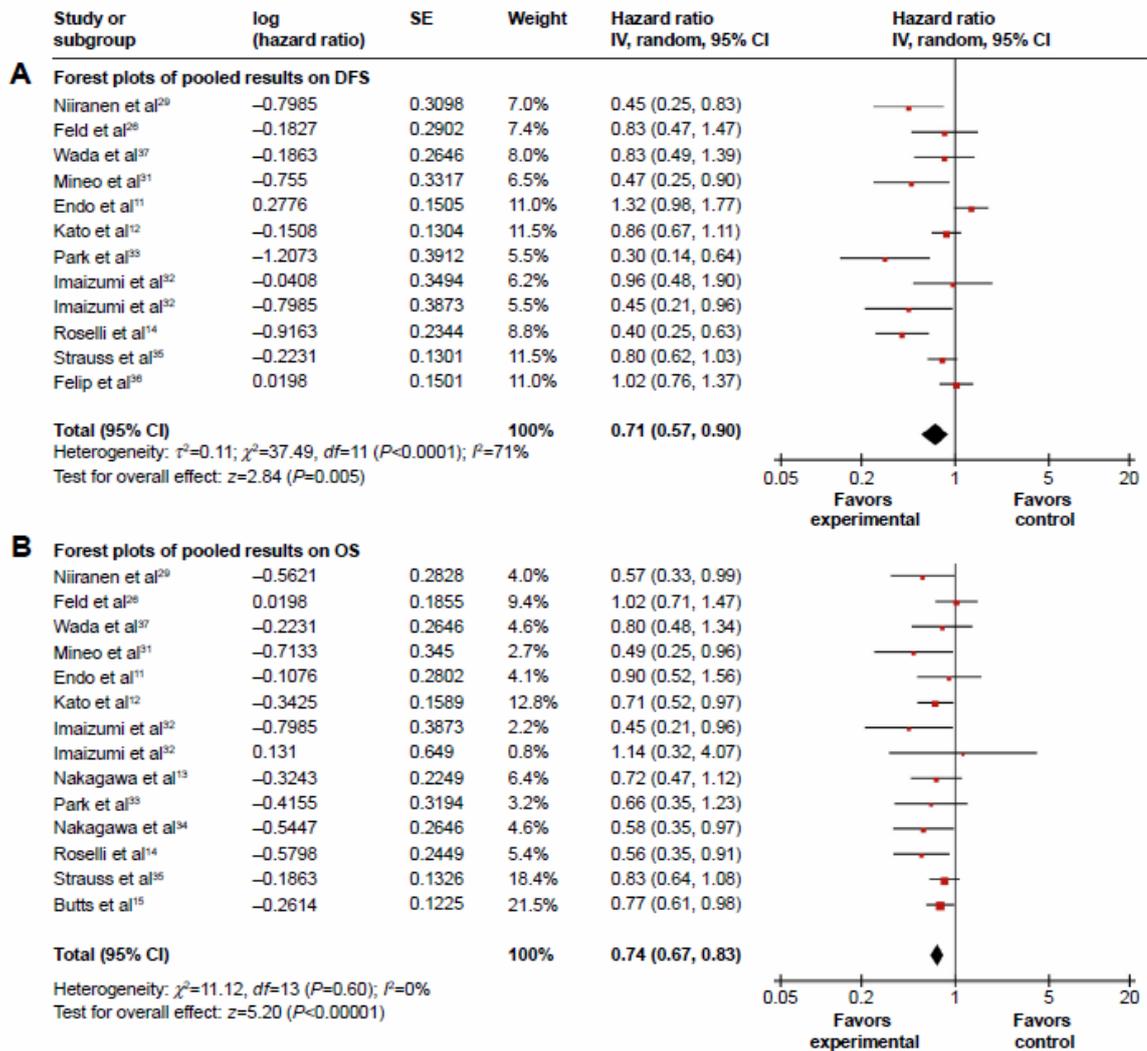


Figure 2 Forest plots of pooled results on DFS (A) and OS (B) comparing chemotherapy and control groups.
Abbreviations: CI, confidence interval; DFS, disease-free survival; IV, inverse variance; OS, overall survival; SE, standard error.

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Zhang T et al., 2018 [20]

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Patients with NSCLC Stage IB

Intervention:

- Adjuvant platinum-based chemotherapy after surgery

Komparator:

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

Endpunkte:

- OS, disease-free survival (DFS)

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

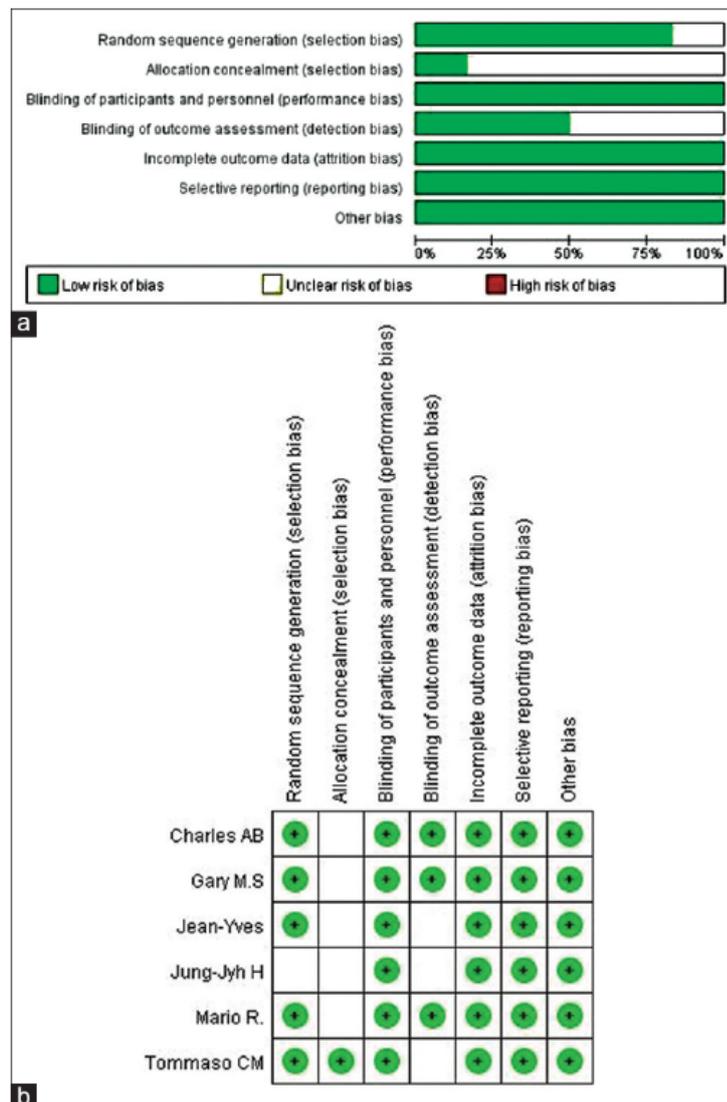
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs, 2007 patients included

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

3.4 Leitlinien

AWMF, 2018 [9,10]

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

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Therapieempfehlungen des Lungenkarzinoms

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

LoE/GoR

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



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

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

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

Tabelle 7: Konsensusstärke

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

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

Empfehlungen

Postoperative Chemotherapie

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

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

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

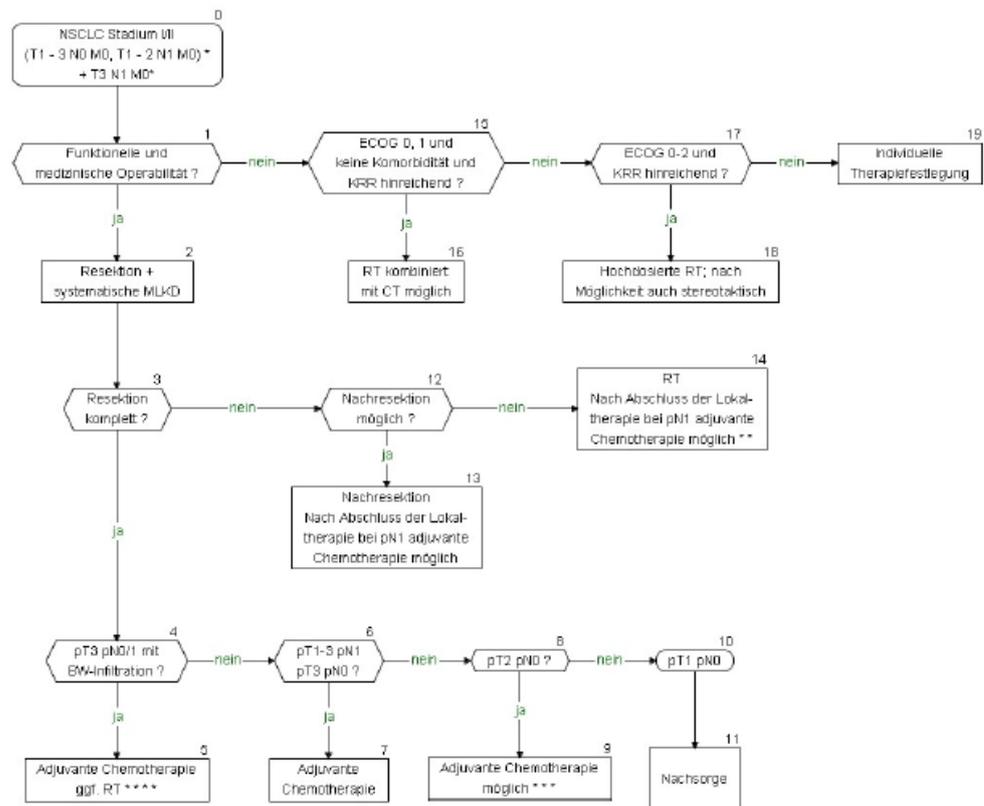
Postoperative Radiotherapie und Radio-/Chemotherapie

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

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

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

8.3.6. Algorithmus Stadium I/II + T3N1M0



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

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

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

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

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

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

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



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



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

Erläuterungen:

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

(...)

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

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

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

Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie im Stadium III

8.50.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₃ – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden.	
8.51.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₄ / IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.	
8.52.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA ₄ / IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen.	



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

Erläuterungen:

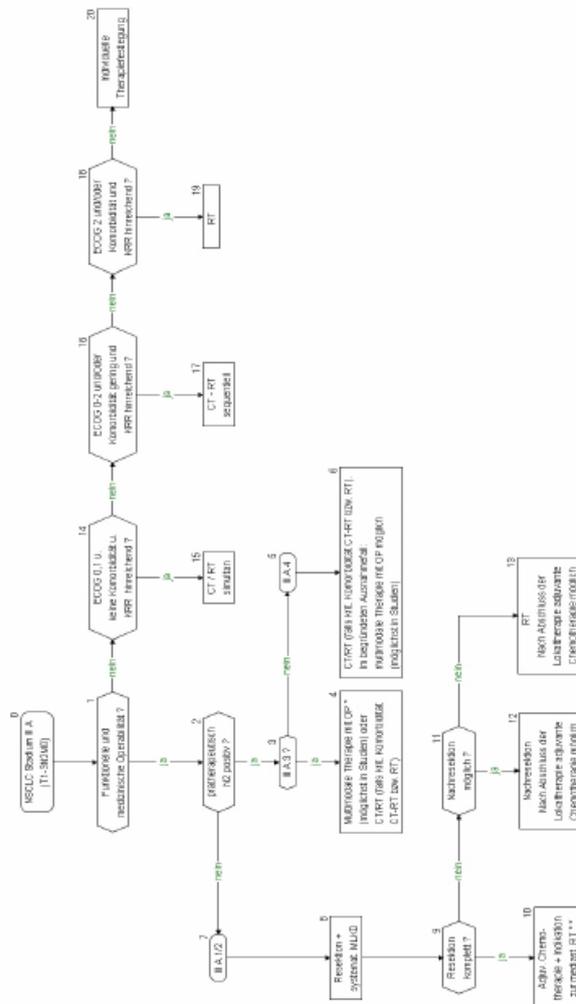
- Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.

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

8.5.6.

Algorithmus Stadium IIIA

Cave: Stadieneinteilung nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation



Indikationsstellung und Therapie nur in Zentren. Grundsätzlich bedürfen die o.g. Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Behandlungsbeginn wie auch im Staging vor der Operation der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Konferenz mit Dokumentation); Beteiligung von zumindest Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Insbesondere im Stadium IIIA3/IIIA4 sollte die Durchführung an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.

Subklassifikation nach Robinson:

III A1/2: inzidenteller N2-Status; III A3: prätherapeutischer gesicherter N2-Status, jedoch nicht III A4 „III A4: positive Lymphknoten (LK) > 2cm mit Kapseldurchbruch ; N2 in multiplen Positionen; Gruppen multipler positiver LK (1-2 cm) in einer Position;

MLKD: Mediastinale Lymphknotenmetastasen; KRR: Kardiorespiratorische Reserve; CT: Chemotherapie; RT: Radiotherapie

* Multimodale Therapie mit Operation (OP): CT-OP-RT; CT-RT/CT-OP; CT/RT-CT-OP; OP-CT-RT; vgl. Kap. 8.5.2.2.1.

** Vgl. Kap. 8.5.2.1.2.



NICE, 2019 [15]

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Treatment recommendations for Lung Cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

LoE/GoR

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

Recommendations

Radical radiotherapy for people not having surgery

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

Combination treatment for non-small-cell lung cancer

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

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

Kris MG et al., 2017 [7]

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

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

Recommendations

- Adjuvant systemic therapy for NSCLCs:

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

Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [1]

Australian Government Cancer Council Australia

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

LoE/GoR

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution
PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"

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

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <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

Recommendations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Last reviewed December 2015

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from January 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	(((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab] AND lung[tiab]
3	((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review[ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR

	(systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
6	((#5) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(((#5) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
2. **Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, Kulkarni S, Ung Y, Ellis PM.** Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer: A systematic review. Clin Lung Cancer 2017;18(3):259-273 e258.
3. **Burdett S, Ryzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar M, Arriagada R, et al.** Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(10):Cd002142. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002142.pub4>.
4. **Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W.** Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol 2018;16(1):8.
5. **Chen YY, Wang LW, Wang SY, Wu BB, Wang ZM, Chen FF, et al.** Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer. Onco Targets Ther 2015;8:2033-2043.
6. **Cheng H, Li XJ, Wang XJ, Chen ZW, Wang RQ, Zhong HC, et al.** A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2019;137:7-13.
7. **Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al.** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35(25):2960-2974.
8. **Lei T, Xu XL, Chen W, Xu YP, Mao WM.** Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy is superior to chemotherapy following surgical treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer. Onco Targets Ther 2016;9:921-928.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.

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