

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2025-B-061 Durvalumab

Stand: Mai 2025

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

Durvalumab

[zur neoadjuvanten gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ Arzneimittel zur adjuvanten Behandlung des NSCLCs mit ALK- oder EGFR-Mutation wurden nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie - Post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <u>Neoadjuvante Behandlung:</u> Pembrolizumab: Beschluss vom 17.10.2024 (neoadjuvant gefolgt von adjuvant) Nivolumab: Beschluss vom 01.02.2024 (neoadjuvant) <u>adjuvante Behandlung:</u> Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025 Pembrolizumab: Beschluss vom 17.10.2024
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:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.
Zytostatika	
Vinorelbin L01CA04 Navelbine	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: – als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie [...]
Antikörper	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) im Frühstadium</u> 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.
Nivolumab L01FF01 Opdivo	<u>Neoadjuvante Behandlung des NSCLC</u> Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.
--------------------------------------	---

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-061 (Beratung nach § 35a SGB V)
Durvalumab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	7
3.3 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	36
Referenzen	39

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI/KI	Konfidenzintervall
CrI	Kredibilitätsintervall
CRS	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy
CSC	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy
DFS	Disease-free survival
EBMC	Evidence Based Medicine Committee
EFS	Event Free Survival
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune checkpoint inhibitors
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Locally advanced
LoE	Level of Evidence
LRFS	Local-regional recurrence survival
MPR/mpCR	major pathological response
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PBC	Platinum-based chemotherapy
pCR	pathologic complete response
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
PIO	Perioperative immunotherapy
PORT	Postoperative radiation therapy
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event

TNM Tumor, Nodes, Metastases
WHO World Health Organization

1 Indikation

Als neoadjuvante Behandlung gefolgt von adjuvanter Behandlung bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 21.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2830 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde am 11.04.2025 eine aktualisierte Leitlinie vom Leitlinienprogramm Onkologie identifiziert und ergänzt. Basierend darauf, wurden insgesamt 19 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Banna, G. L. et al., 2024 [2].

Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy for Early-Stage Non–Small Cell Lung Cancer A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

To assess the pooled benefit of ICI-chemotherapy in 2-year EFS and pCR among patients with NSCLC and examine the impact of clinical, pathologic, and treatment-related factors.

Methodik

Population:

- patients at least 18 years of age with previously untreated, pathologically confirmed NSCLC staged IB to IIIB whose disease was deemed resectable and of any PD-L1 status

Intervention:

- neoadjuvant ICI-chemotherapy with or without adjuvant ICIs in

Komparator:

- neoadjuvant chemotherapy alone with or without placebo or observation

Endpunkte:

- EFS and pCR

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic Reviews through November 1, 2023, and in oncology conference proceedings from January 1, 2008, to November 1, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias RoB 2 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs included 3387 patients

Charakteristika der Population/Studien:

Anmerkung: Studien zu den zugelassenen Wirkstoffen sind gelb markiert.

Table. Main Characteristics of Included Neoadjuvant ICI-Chemotherapy Randomized Clinical Trials and Outcomes of Interest

Source (phase)	Treatment (No. of cycles)		Primary end point	Patients, No.		2-y EFS (95% CI)		P value	pCR rate (95% CI)		P value	Surgery, exp vs control, %
	Control	Exp		Control	Exp	Control	Exp		Control	Exp		
Forde et al. ¹³ 2022; CheckMate 816 (3)	PBC (3), surgery	Nivolumab, 360 mg, plus PBC (3), surgery	EFS and pCR	179	179	45.3 (NR)	63.8 (NR)	<.001	2.2 (0.6-5.6)	24.0 (18.0-31.0)	<.001	83.2 vs 75.4
Heymach et al. ²¹ 2023; AEGEAN (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (12)	Durvalumab, 1500 mg, plus PBC (4), surgery, and durvalumab (12)	EFS by BICR; pCR	374	366	52.4 (45.4-59.0)	63.3 (56.1-69.6)	<.001	4.3 (2.5-6.9)	17.2 (13.5-21.5)	<.001	77.6 vs 76.7
Lei et al. ²² 2023; TD-FOREKNOW (2)	Platinum based chemotherapy with nab-paclitaxel (3), surgery	Camrelizumab, 200 mg, every 3 wk for 3 cycles plus PBC plus nab-paclitaxel (3), surgery	pCR	45	43	67.6 (48.0-81.2)	76.9 (56.3-88.7)	NA	8.9 (2.5-21.2)	32.6 (19.1-48.5)	<.001	93.0 vs 93.3
Zhang et al. ¹⁵ 2021; Neotorch (3)	Placebo plus PBC (3), surgery, placebo plus PBC (1), and then placebo (13)	Toripalimab, 240 mg, every 3 wk plus PBC (3), surgery, toripalimab, 240 mg, every 3 wk plus PBC (1), and toripalimab, 240 mg (13)	EFS in stage III by investigators; mPR evaluated by BIPR in stage III	202	202	38.7 (NR)	64.7 (NR)	<.001	1 (0.1-3.5)	28.2 (22.1-35.0)	<.001	82.2 vs 73.3
Provencio et al. ²³ 2023; NADIM II (2)	PBC (3), surgery, and observation	Nivolumab, 360 mg, plus PBC (3), surgery, and nivolumab, 480 mg (6)	pCR	29	57	40.9 (26.2-63.6)	67.2 (55.8-81.0)	NA	7 (1-23)	37 (24-51)	.02	93.0 vs 69.0
Wakelee et al. ¹⁴ 2023; KEYNOTE-671 (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (13)	Pembrolizumab, 200 mg, plus PBC (4), surgery, and pembrolizumab, 200 mg (13)	EFS and OS	400	397	40.6 (34.8-46.3)	62.4 (56.8-67.5)	<.001	4 (2.3-6.4)	18.1 (14.5-22.3)	<.001	82.1 vs 79.4
Cascone et al. ¹⁶ 2023; CheckMate 771 (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (12)	Nivolumab, 360 mg, plus PBC (4), surgery, and nivolumab, 480 mg (12)	EFS by BICR	232	229	50.0 (NR)	70.0 (NR)	<.001	4.7 (2.4-8.3)	25.3 (19.8-31.5)	NR	78.0 vs 77.0
Yue et al. ²⁴ 2023; RATIONALE-315 (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (8)	Tislelizumab, 200 mg, plus PBC (3), surgery, and tislelizumab, 400 mg (8)	mPR by BIPR and EFS by BICR	227	226	NR	NR	NA	5.7 (NR)	40.7 (NR)	<.001	84.1 vs 76.2

Abbreviations: BICR, blinded independent central review; BIPR, blinded independent central pathology review; EFS, event-free survival; Exp, experimental; ICI, immune checkpoint inhibitor; mPR, major pathologic response;

NA, not applicable; NR, not reported; OS, overall survival; PBC, platinum-based chemotherapy; pCR, pathologic complete response.

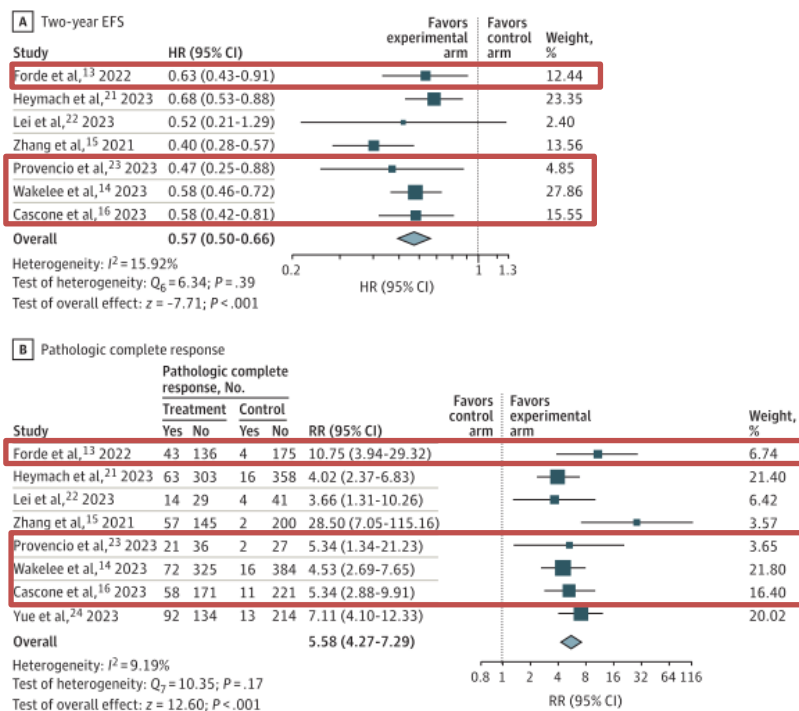
Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

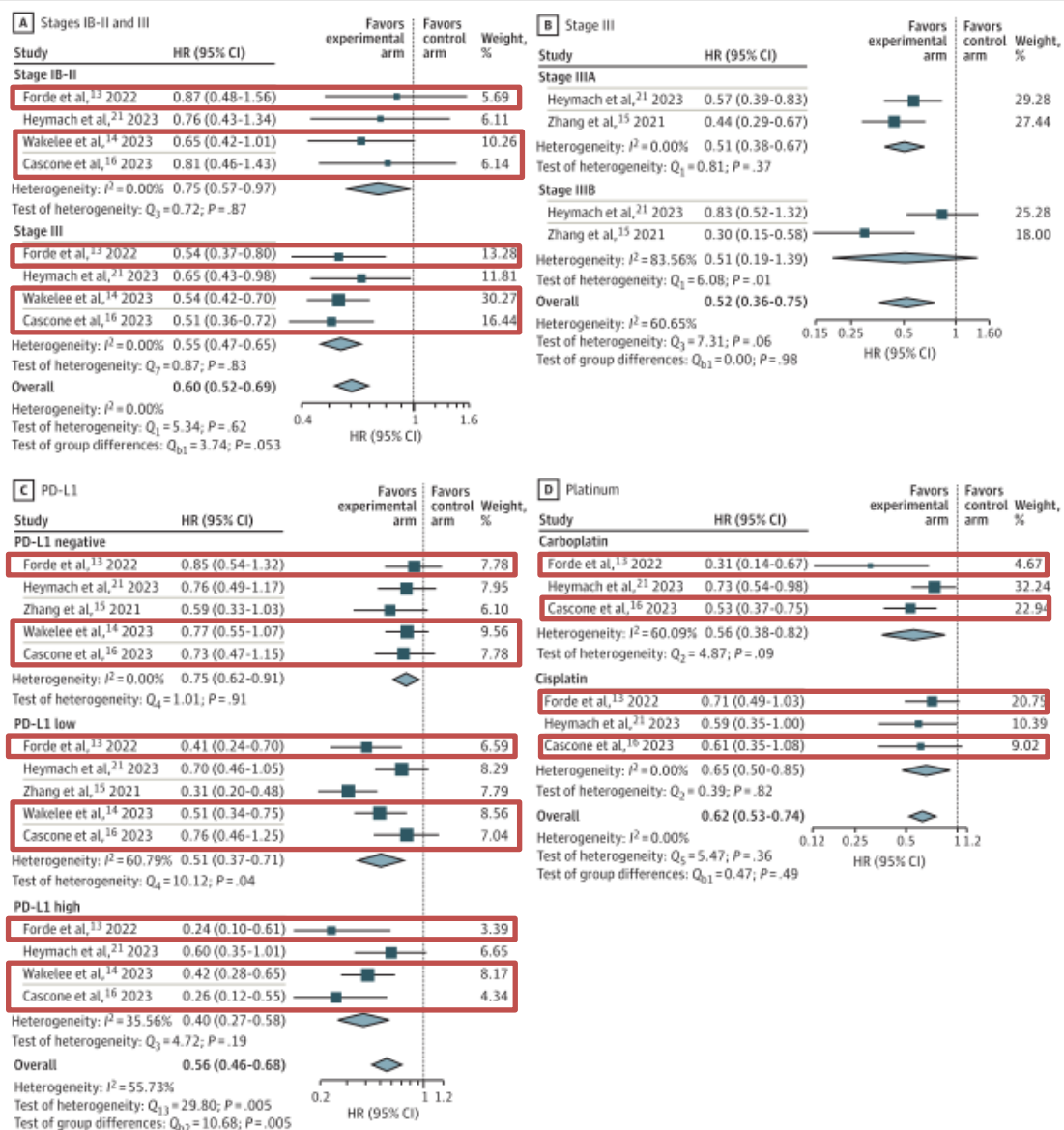
Anmerkung: Darstellung fokussiert auf die Studien mit zugelassenen Wirkstoffen. Diese sind markiert.

Figure 1. Outcomes by Meta-Analysis



Random-effects restricted maximum likelihood model. EFS indicates event-free survival; HR hazard ratio; RR, relative risk.

Figure 2. Subgroup Meta-Analysis of 2-Year Event-Free Survival



Random-effects restricted maximum likelihood model. HR indicates hazard ratio; PD-L1, programmed cell death ligand 1.

Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis of neoadjuvant ICI-chemotherapy RCTs in patients with early-stage NSCLC receiving neoadjuvant ICI-chemotherapy, neoadjuvant ICI-chemotherapy was associated with improved 2-year EFS and pCR. This association was not significantly modified by the main patient characteristics or tumor- or treatment-related factors, including high or low tumor PD-L1 status. Three cycles of neoadjuvant ICI-chemotherapy might be preferred to 4, while carboplatin-based regimens seemed equivalent to cisplatin-based ones. There appeared to be no need for additional adjuvant ICIs in the overall population, but this should be customized based on an individual's biomarker-based risk of relapse.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit ähnlicher Schlussfolgerung vor:

- Aburaki, R. et al., 2024, [1]
- Marinelli, D. et al., 2023 [8]
- Nuccio, A. et. al., 2023 [11]
- Pasqualotto, E. et al., 2023 [12]
- Zhang, W. et al., 2024 [18]
- Zhang, S. L. et al., 2024 [19]
- Zhang, W. et al., 2024 [17]

Yu A et al., 2024 [16].

Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on randomized controlled trials

Fragestellung

This study conducted a meta-analysis based on randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the impact of perioperative immunotherapy with neoadjuvant PBC on survival, pathological responses, and adverse reactions.

MethodikPopulation:

- patients with stage II-III NSCLC

Intervention:

- neoadjuvant (PBC+immunotherapy) + adjuvant (immunotherapy), defined as the perioperative immunotherapy (PIO) group.

Komparator:

- neoadjuvant (PBC+placebo) + adjuvant (placebo), defined as the perioperative placebo (PP) group

Endpunkte:

- survival (OS, EFS), pathological responses, and adverse events (AEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, ScienceDirect, Ovid MEDLINE, the Cochrane Library, Scopus, EMBASE and Web of Science from the inception of the databases to November 15, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale und Cochrane risk of bias i.V.m. GRADE

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- Three high-quality RCTs (KEYNOTE-671, NADIM II, and AEGEAN)

Hinweis: die in AEGEAN verabreichte Studienmedikation ist bislang in Deutschland nicht zugelassen.

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Characteristics of the three randomized controlled trials (KEYNOTE-671, NADIM II and AEGEAN).

Study	KEYNOTE-671		NADIM II		AEGEAN	
Register number	NCT03425643		NCT03838159		NCT03800134	
Design	RCT		RCT		RCT	
Clinical trial stage	Phase III		Phase II		Phase III	
Included articles	Wakelee 2023 (13)		Provencio 2023 (14)		Heymach 2023 (15)	
Country	Global multicenter		Spain		Global multicenter	
Period	2018.04-2021.12		2019.06-2021.02		2019.01-2022.04	
Treatment arm	PIO	PP	PIO	PP	PIO	PP
Neoadjuvant therapy	PBC+Pembro 4 cycles	PBC+Placebo 4 cycles	PBC+Nivo 3 cycles	PBC+Placebo 3 cycles	PBC+Durva 4 cycles	PBC+Placebo 4 cycles
Adjuvant therapy	Pembro up to 13 cycles	Placebo up to 13 cycles	Nivo up to 6 cycles	Placebo up to 6 cycles	Durva up to 12 cycles	Placebo up to 12 cycles
Patients (n)	397	400	57	29	366	374
Sex (M/F)	279/118	284/116	36/21	16/13	252/114	278/96
Median age (year)	63	64	65	63	65	65

Qualität der Studien:

- As per the GRADE method, the quality of all results was categorized within the medium-high range

Studienergebnisse:

- *Hinweis: die Studien in gelb umfassen jeweils in Deutschland zugelassene Therapieoptionen*
- OS und EFS

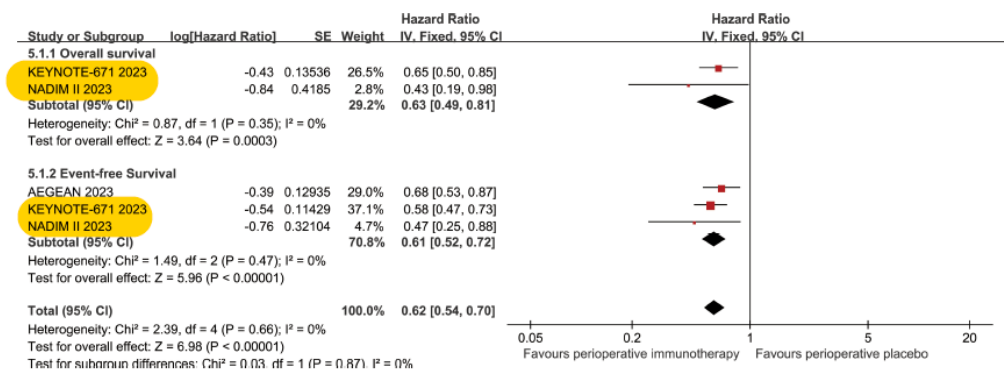
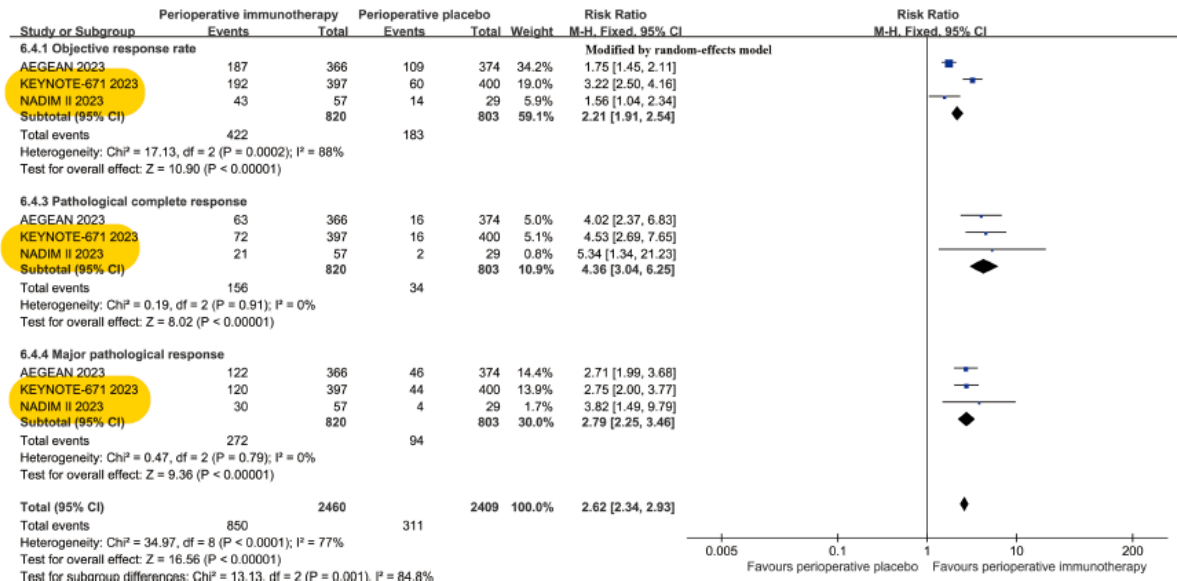


FIGURE 2

Forest plots of overall survival and event-free survival associated with perioperative immunotherapy versus perioperative placebo.

- ORR, pCR, mpCR



• AE

Adverse events	Studies involved	PIO		PP		Risk ratio [95% CI]	P
		Event/total	%	Event/total	%		
During all phases							
Total adverse events	3	806/820	98.29%	781/803	97.26%	1.01 [0.99, 1.03]	0.19
Grade 3-5 adverse events	3	360/820	43.90%	324/803	40.35%	1.11 [0.99, 1.25]	0.07
Serious adverse events	2	221/763	28.96%	182/774	23.51%	1.24 [1.05, 1.46]	0.01
Fatal adverse events	2	27/763	3.54%	18/774	2.33%	1.53 [0.85, 2.74]	0.15
Adverse event leading to treatment discontinuation	2	98/763	12.84%	45/774	5.81%	2.21 [1.58, 3.10]	<0.00001

Anmerkung/Fazit der Autoren

PIO appears superior to PP for resectable stage II-III NSCLC, exhibiting better survival (OS and EFS) and improved pathological responses. Survival tended to favor the PIO group across almost all subgroups. Additionally, PIO demonstrated an increased advantage in survival compared to PP with longer follow up and increased PDL1 expression. However, the higher rate of AEs in the PIO group warrants serious consideration.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Huang, A. et. al., 2023 [5]

Mo DC et al., 2024 [9].

The role of PD-L1 in patients with non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy: a meta-analysis

Fragestellung

The aim of this study is to assess the predictive value of PD-L1 expression in long-term outcomes for patients with resectable NSCLC treated with neoadjuvant ICI combined with CT.

Methodik

Population:

- resectable NSCLC

Intervention:

- ICI + chemotherapy

Komparator:

- neoadjuvant CT

Endpunkte:

- complete pathological response (pCR), event-free survival (EFS) and overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and cochrane central register of controlled trials [CENTRAL] for relevant clinical trials from inception to March 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight RCTs with a total of 3,404 patients

Charakteristika der Population/Studien:

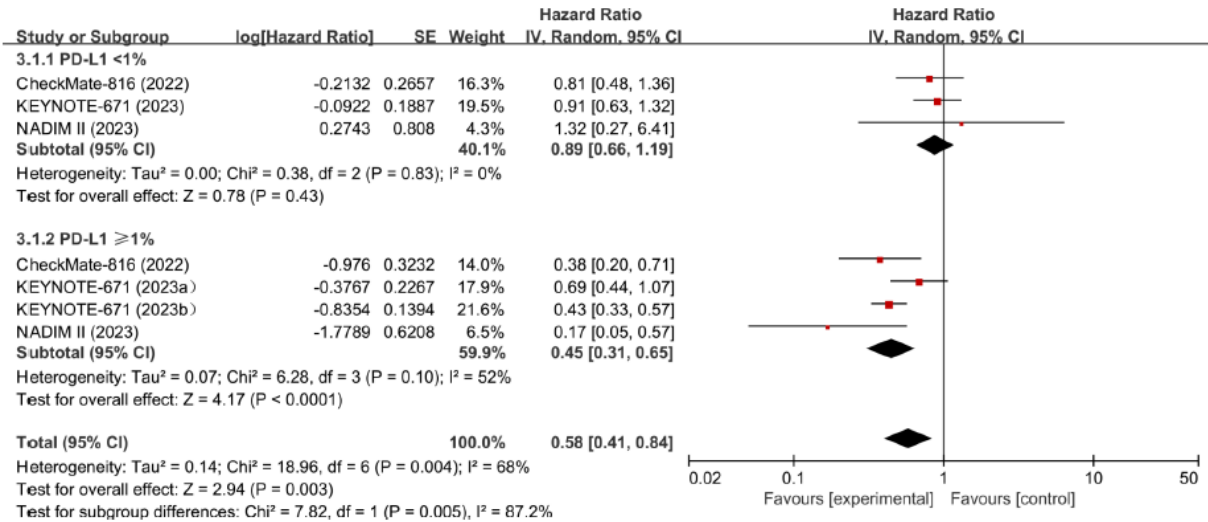
Study	Phase	Stage	Sample size		Age, Median (Range)	Male, n (%)	PD-L1 expression			Neoadjuvant treatment regimen
			Arms	N			Tumor cell < 1%	Tumor cell 1 to 49%	Tumor cell ≥ 50%	
Heymach 2023 ¹⁹ (AEGEAN)	3	Stage IIA to IIIB NSCLC	Study	366	65 (30–88)	252 (68.9)	122 (33.3)	135 (36.9)	109 (29.8)	Durvalumab + carboplatin and paclitaxel
			Control	374	65 (39–85)	278 (74.3)	125 (33.4)	142 (38.0)	107 (28.6)	Carboplatin + paclitaxel
Forde 2022 ²⁰ (CheckMate-816)	3	Stage IB to IIIA NSCLC	Study	179	64 (41–82)	128 (71.5)	78 (43.6)	51 (28.5)	38 (21.2)	Nivolumab + platinum-doublet chemotherapy
			Control	179	65 (34–84)	127 (70.9)	77 (43.0)	47 (26.3)	42 (23.5)	Platinum-doublet chemotherapy
Wakelee 2023 ²¹ (KEYNOTE-671)	3	Stage II to IIIB NSCLC	Study	397	63 (26–83)	279 (70.3)	138 (34.8)	127 (32.0)	132 (33.2)	Pembrolizumab + platinum-doublet chemotherapy
			Control	400	64 (35–81)	284 (71.0)	151 (37.8)	115 (28.8)	134 (33.5)	Platinum-doublet chemotherapy
Provencio 2023 ²² (NADIM II)	2	Stage IIIA or IIIB NSCLC	Study	57	63.4 (NA)	36 (63.2)	20 (35.1)	19 (33.3)	18 (31.6)	Nivolumab plus platinum-based chemotherapy
			Control	46	63.1 (NA)	34 (73.9)	10 (21.7)	23 (50.0)	13 (28.3)	Platinum-doublet chemotherapy
Lu 2024 ²³ (Neotorch)	3	Stage II or III NSCLC	Study	202	62 (56–65)	181 (89.6)	51 (25.3)	69 (34.2)	64 (31.7)	Toripalimab + platinum based chemotherapy
			Control	202	61 (56–65)	189 (93.6)	54 (26.7)	68 (33.7)	64 (31.7)	Platinum-based chemotherapy
Yue 2024 ²⁴ (RATIONALE-315)	3	Stage II to IIIA NSCLC	Study	226	62 (30–80)	205 (90.7)	89 (39.4)	NR	NR	Tislelizumab + platinum-based chemotherapy
			Control	227	63 (36–78)	205 (90.3)	84 (37.0)	NR	NR	Platinum-based chemotherapy
Lei 2023 ²⁵ (TD-FOREKNOW)	2	Stage IIIA or IIIB NSCLC	Study	43	61 (54–65)	34 (79.1)	7 (16.3)	NR	NR	Camrelizumab + platinum-based chemotherapy
			Control	45	61 (54–65)	40 (88.9)	8 (17.8)	NR	NR	Platinum-based chemotherapy
Cascone 2024 ²⁶ (CheckMate 771)	3	Stage IIA to IIIB NSCLC	Study	229	66 (NA)	167 (72.9)	93 (40.6)	83 (36.2)	45 (19.7)	Nivolumab + platinum-doublet chemotherapy
			Control	232	66 (NA)	160 (69.0)	93 (40.1)	76 (32.8)	52 (22.4)	Platinum-doublet chemotherapy

Qualität der Studien:

- quality of each included RCT was assessed as high, suggesting there was a low risk of bias in this analysis.

Studienergebnisse:

• Overall Survival



• EFS (Studien mit zugelassenen Therapieoptionen jeweils in gelb)

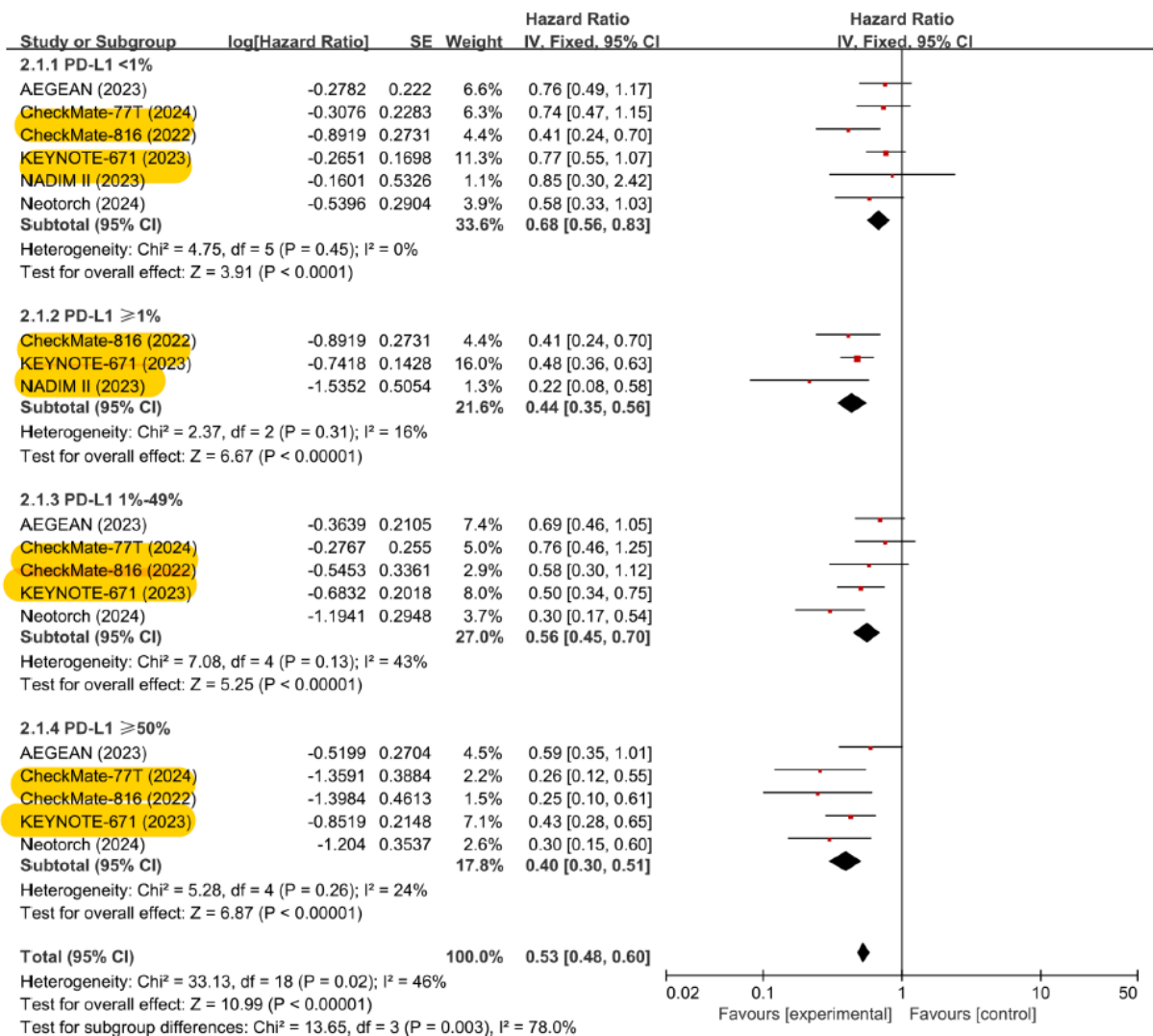


Fig. 3. Pooled hazard ratios of EFS among RCTs. EFS, event-free survival; RCTs, randomized controlled trials.

- pCR (Studien mit zugelassenen Therapieoptionen jeweils in gelb)

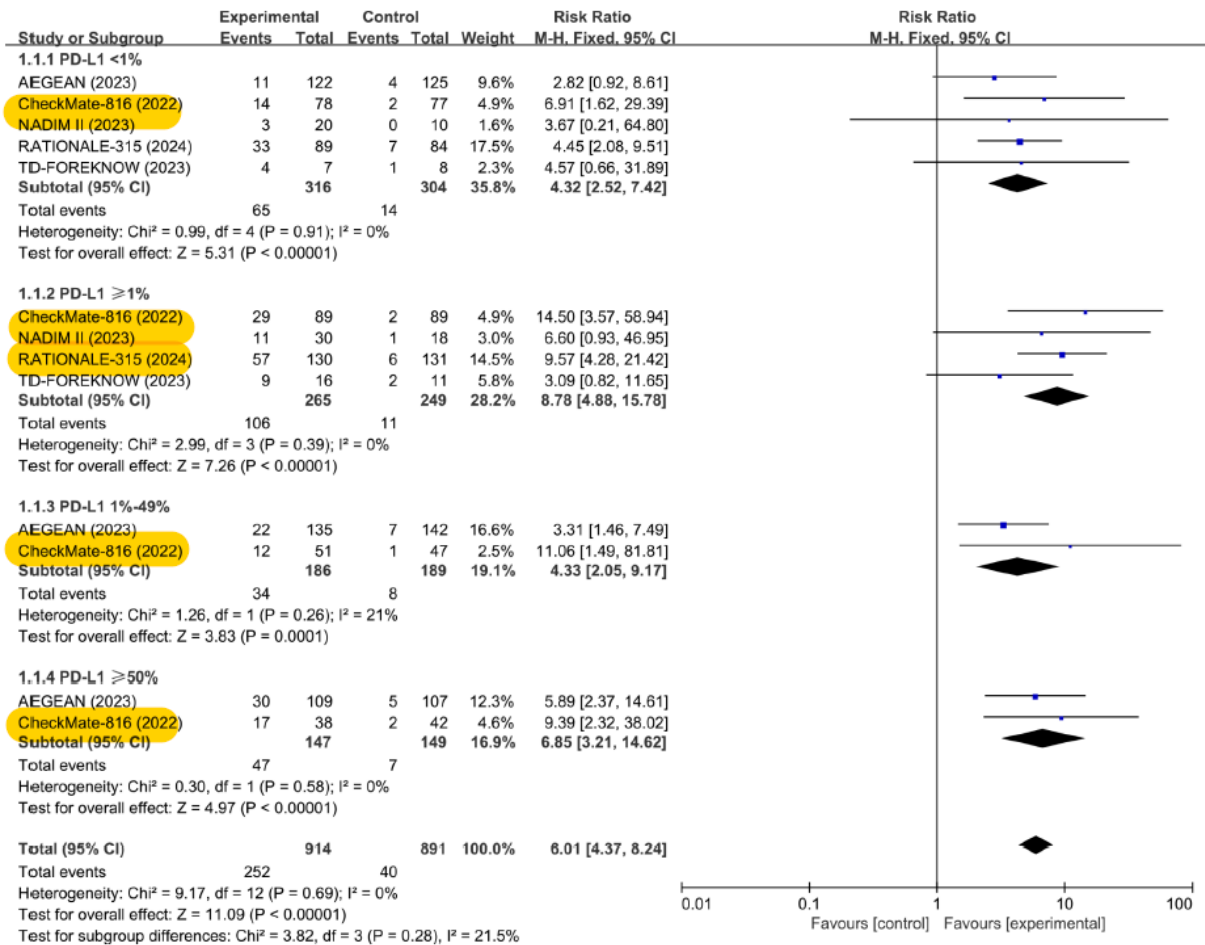


Fig. 2. Pooled risk ratios of pCR among RCTs. pCR, complete pathological response; RCTs, randomized controlled trials.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis suggested that regardless of PD-L1 expression, neoadjuvant ICI + CT resulted in better pCR and EFS in resectable NSCLC than neoadjuvant CT alone. In terms of OS, it seems that patients with PD-L1 negative tumors had no more OS benefit, and only patients with PD-L1 positive tumors might achieve a significant transformation from EFS benefit to OS benefit; however, the analysis of OS results is currently inconclusive due to immature data. Our research findings support PD-L1 was a valuable biomarker for predicting outcomes of NSCLC patients in this setting. Due to the immature OS data, further in-depth research is necessary.

Kommentare zum Review

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie nicht untersucht. Nicht alle Studien umfassen in Deutschland zugelassene Therapieoptionen.

Wang L et al., 2023 [15]

Effect of postoperative radiotherapy on survival in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

An updated meta-analysis was conducted in this study to investigate the efficacy of PORT and prognosis in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 NSCLC.

MethodikPopulation:

- patients aged ≥ 18 years with completely resected and pathologically confirmed stage N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

- PORT in the study group and nonPORT in the control group, regardless of whether postoperative adjuvant chemotherapy was combined in both groups

Endpunkte:

- OS, DFS, LRFS, or distant metastasis-free survival (DMFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were searched up to 2 March 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / NOS

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 20 studies (6340 patients)

Charakteristika der Population/Studien:

- participants were predominantly males, multiple or multisite lymph node metastases were common, and the radiotherapy dose range was 30–66 Gy and 1.8–3.0 Gy/d.

Qualität der Studien:

- most studies were considered at low risk of bias, four studies were unclear on the risk of allocation concealment, one study was unclear on the risk of blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessors, and four studies were unclear on the risk of selective outcome reporting. For non-RCT studies, the NOS quality scores ranged from 7 to 9, and all studies were rated as of 'high quality'.

Studienergebnisse:

- The PORT significantly increased OS [hazard ratio (HR) = 0.77, 95% CI: 0.71–0.84, $p < 0.001$], LRFS (HR = 0.63, 95% CI: 0.52–0.76, $p < 0.001$), and DFS (HR = 0.72, 95% CI: 0.63–0.82, $p < 0.001$) while it showed no significant difference in improving DMFS (HR = 0.86, 95% CI: 0.71–1.05, $p = 0.14$).
- Subgroup analyses

- significantly improved OS in patients was observed in the retrospective study group (HR = 0.75, 95% CI: 0.69–0.82, $p < 0.05$) compared with the RCT study group (HR = 0.87, 95% CI: 0.71–1.07, $p > 0.05$)
- Compared with the subgroup without adjuvant chemotherapy, significantly improved OS in patients was observed in the sequential postoperative chemoradiotherapy group (HR = 0.79, 95% CI: 0.70–0.90, $p < 0.05$) and postoperative concurrent chemoradiotherapy group (HR = 0.73, 95% CI: 0.60–0.90, $p < 0.05$) or a subgroup with both sequential and concurrent chemoradiotherapy (HR = 0.75, 95% CI: 0.62–0.90, $p < 0.05$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this study suggest that PORT may provide better local recurrence control and survival benefit in the postoperative treatment of patients with completely resected stage N2 NSCLC, and may be included in the postoperative treatment options. Nevertheless, this conclusion needs to be further confirmed by more prospective studies based on modern precision radiotherapy techniques in the future, and longterm survival needs to be observed in future follow-ups.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2025 [6,7].

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

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms,
Langversion 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentiert Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022 dabei wurden mit Version 4.0 folgende therapeutische Kapitel aktualisiert:

Kapitel "NSCLC I und II" (Kapitel 8.3): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien

Kapitel „NSCLC Stadium III“ (Kapitel 8.5): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien

Kapitel „NSCLC Stadium IV mit Treibermutationen“ (Kapitel 8.6.4): Aktualisierung des therapeutischen Spektrums

Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen.

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz für die Originale Version 2 dargelegt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2030 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die in der Version 4 überarbeiteten Themen wurden neben Hinweisen der Experten*innen auf neue Studienergebnisse neue oder geänderte Zulassungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (AMNOG) sowie die Ergebnisse einer

internationalen“Living“-Leitlinie zum Lungenkarzinom (ASCO-Living-Guideline zum NSCLC Stadium IV) zur Themenpriorisierung berücksichtigt. Hieraus ergaben sich die kurzfristig zu bearbeitende Fragestellungen für das Update der Version 4

- Nutzung von Recherchen und Datenextraktionen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) erfolgt sind
- Es erfolgte eine Recherche nach Frühen Nutzenbewertungen auf den Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – zuletzt am 20.11.2024.
- Zu einigen Fragestellungen können vergleichende Studiendaten aus den AMNOG-Dokumenten als Grundlage einer Evidenzbewertung bzgl. Nutzen und Schaden gegenüber einer Vergleichsintervention verwendet werden. Zu anderen Fragestellungen sind die entsprechenden AMNOG-Verfahren entweder noch nicht abgeschlossen, noch nicht gestartet oder erlauben keine Wirksamkeitsaussagen aufgrund fehlender direkter Vergleiche.
- Dort wo keine vergleichenden Daten aus dem AMNOG-Verfahren vorliegen oder ein Abschluss des Verfahrens noch nicht erfolgt ist, erfolgte die Bearbeitung der Fragen zunächst im Expertenkonsens

LoE

- Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2023) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. In den folgenden Aktualisierungen wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 sowie zu einzelnen Fragen das GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

GoR

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
O	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Kategorien der Konsensstärke

Konsensstärke	Beschreibung
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Es handelt sich um eine weitere Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom, deren Version 1 aus dem Jahr 2018 ist. Für die Aktualisierung ausgewählter Fragestellungen in der Version 2 von 2022 sind systematische Recherchen sowie Evidenzberichte angegeben. Für die Version 3 wurden im Rahmen des Übergangs in eine „Living-Guideline“ mit jährlichen Updates Themen bzw. Schlüsselfragen formuliert für die systematische Recherchen durchgeführt werden sollten. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sollten die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert werden. Diese konnten dem nun vorliegenden Leitlinienreport zur Version 4 nicht entnommen werden.
- Der vorliegenden Version 4 ist kein Hinweis auf systematische Literaturrecherchen zu entnehmen. Für die in Version 4 überarbeiteten Themen wurden lediglich Recherchen auf den Webseiten des G-BA und IQWiG durchgeführt. Sofern keine vergleichenden Daten aus abgeschlossenen AMNOG Verfahren vorlagen, erfolgte die Bearbeitung im Expertenkonsens

Empfehlungen

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.3 Stadium I/II

(Methodikieranmerkung: Empfehlungen, die sich allein auf die Resektion beziehen, werden vorliegend nicht dargestellt und können der LL entnommen werden)

8.3.3 Präoperative Systemtherapie

8.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium I führte eine präoperative Chemotherapie in randomisierten Studien bislang weder zu einer Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit und wird deshalb außerhalb von Studien nicht empfohlen.	
Level of Evidence 1	[714] , [715] , [716] , [717] , [718]	
	Starker Konsens	

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium II sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, anti-neoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.	
Level of Evidence 3	[714] , [715] , [719] , [716] , [717] , [718] , [720]	
	Konsens	

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium II (ohne EGFR- und ALK-Alteration) und Empfehlung einer Induktionstherapie, soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitorthherapie kann, abhängig vom Zulassungsstatus, postoperativ fortgesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[720] , [721] , [722] , [723]	
	Starker Konsens	

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion soll Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden, wenn keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.	
Level of Evidence 1a	[726] , [727] , [728] , [729] , [730]	
	Starker Konsens	

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
Level of Evidence 2b	[731] , [732] , [733]	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[734] , [729] , [730] , [726]	
	Starker Konsens	

8.32	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖	[740], [741] ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖: siehe Evidenzbericht	
	Starker Konsens	

8.33	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patienten mit NSCLC im Stadium II (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

8.34	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium I und II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[758], [748], [759], [760], [761], [762], [763], [764]	
	Starker Konsens	

Flowchart NSCLC I/II

Hinweis: Therapieoptionen ohne Zulassung sind im Flowchart nicht abgebildet

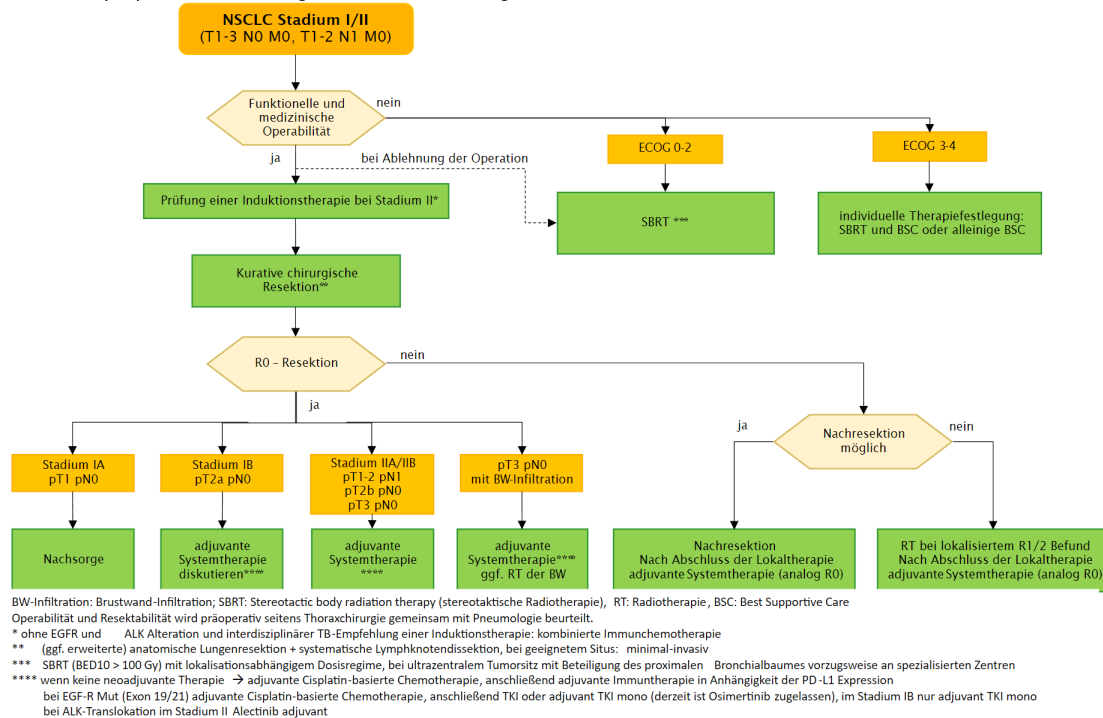


Abbildung: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

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

8.5.2 Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson-Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte

8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[846] , [847] , [848] , [849] , [850] , [757] , [851] , [729] , [776] , [745] , [748] , [749] , [732] , [852]	
	Starker Konsens	

8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	[771] , [849] , [850] , [856] , [857] , [858] , [859] , [860] , [861] , [862] , [863] , [864] , [865] , [866] , [867] , [868] , [869] , [745] , [748] , [749] , [732] , [756] , [870] , [836] , [871] , [852]	
	Starker Konsens	
8.49	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.	
	Starker Konsens	
8.53	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[740] , [741]	
	Starker Konsens	
8.54	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.55	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2a	[771] , [889] , [890] , [891] , [892] , [893] , [894] , [895] , [896] , [897] , [678] , [416] , [683] , [761] , [875] , [898]	
	Starker Konsens	
8.56	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
Level of Evidence 1a	[900] , [901] , [902] , [903] , [904] , [905] , [906]	
	Starker Konsens	

8.5.3 Stadium IIIA3 nach Robinson-Einteilung beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte

8.61	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	In den Subgruppen NSCLC T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.52 und 8.53) abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

8.58	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Wird bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA3 im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[771] , [863] , [872] , [930] , [931] , [932] , [933]	
	Konsens	

8.59	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIA3 (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und Empfehlung einer medikamentösen Induktionstherapie soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitortherapie kann unabhängig vom Zulassungsstatus fortgesetzt werden.	
	Konsens	

8.60	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion eines NSCLC im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem Lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen.	
Level of Evidence 2b	[872] , [936] , [937] , [938] , [939] , [904] , [901] , [940] , [941] , [942] , [943] , [944] , [945] , [890] , [777] , [946] , [947]	
	Starker Konsens	

8.5.4 Stadium IIIA beim NSCLC ohne N2 (T4N0 und T4N1) – Multimodale Therapiekonzepte

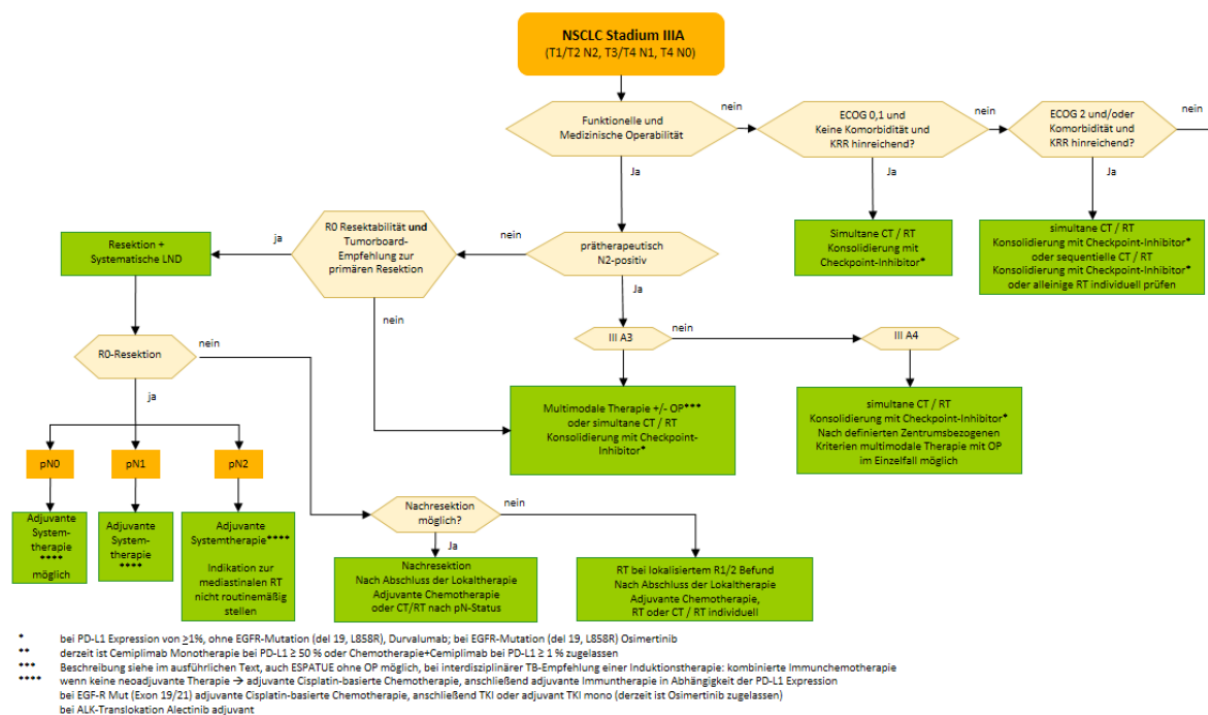
8.61	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	In den Subgruppen NSCLC T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.52 und 8.53) abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

8.5.5 Stadium IIIA4 nach Robinson-Einteilung und IIIB beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte inklusive Operation

8.63	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Für selektierte Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA4 / IIIB kann nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation erfolgen, sofern eine R0 Resektion sehr wahrscheinlich ist.	
Level of Evidence 1b	[794], [965], [767], [966], [915], [916], [960], [864], [961], [922], [967], [771], [968], [872], [836], [969], [970], [890]	
	Starker Konsens	

8.64	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIB, nur T3N2, (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und Empfehlung einer medikamentösen Induktionstherapie soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitorthherapie kann abhängig vom Zulassungsstatus postoperativ fortgesetzt werden.	
	Konsens	

Flowchart NSCLC IIIA



Daly ME et al., 2022 [4].

ASCO

Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline

Methodik

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

Recherche/Suchzeitraum:

- In 2021, ASCO published a guideline on the management of stage III non–small cell lung cancer (NSCLC): systematic review (SR) of evidence identified through online searches of PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021)
- 2023 and 2024, rapid updates of selected recommendations were issued (Singh, N. et al., 2023 [14], Daly, M.E. et al., 2024 [3])

LoE/GoR

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process
- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Empfehlungen stammen vor allem aus der Original Leitlinie, ergänzt um die Updates.

Recommendations

Surgery

- Recommendation 2.1. For patients with stage IIIA (N2) NSCLC, induction therapy followed by surgery (with or without adjuvant therapy) may be offered if all of the following conditions are met: (1) A complete resection (R0) of the primary tumor and involved lymph nodes is deemed possible; (2) N3 lymph nodes are deemed to be not involved by multidisciplinary consensus; (3) Perioperative (90-day) mortality is expected to be low ($\leq 5\%$) (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak)
- Recommendation 2.2. For selected patients with T4N0 disease (by size or extension), surgical resection may be offered if medically and surgically feasible following multidisciplinary review (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).

Neoadjuvant therapy.

- Recommendation 3.1. Patients who are planned for a multimodality approach incorporating surgery as defined in Recommendation 2.1 should receive systemic neoadjuvant therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.2. Patients with N2 disease who are planned for surgical resection should receive neoadjuvant chemotherapy or neoadjuvant concurrent chemoradiation (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.3. For patients with resectable superior sulcus disease, neoadjuvant concurrent chemoradiation should be administered (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation from Update: Patients with stage III NSCLC who are planned for surgical resection should receive neoadjuvant chemoimmunotherapy, neoadjuvant chemotherapy, or neoadjuvant concurrent chemoradiation (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Adjuvant therapy.

- Recommendation 4.1. Patients with resected stage III NSCLC who did not receive neoadjuvant systemic therapy should be offered adjuvant platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.3. For patients with completely resected NSCLC with mediastinal N2 involvement without extracapsular extension who have received neoadjuvant or adjuvant platinum-based chemotherapy, postoperative radiation therapy should not be routinely offered (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).
- Recommendations from Update: For recommendations regarding the use of adjuvant atezolizumab after complete resection of stage IB-IIIa NSCLC, please refer to the IMPOWER-010 trial discussed in the rapid update on guidelines for adjuvant treatment after complete resection of stage I-III NSCLC.

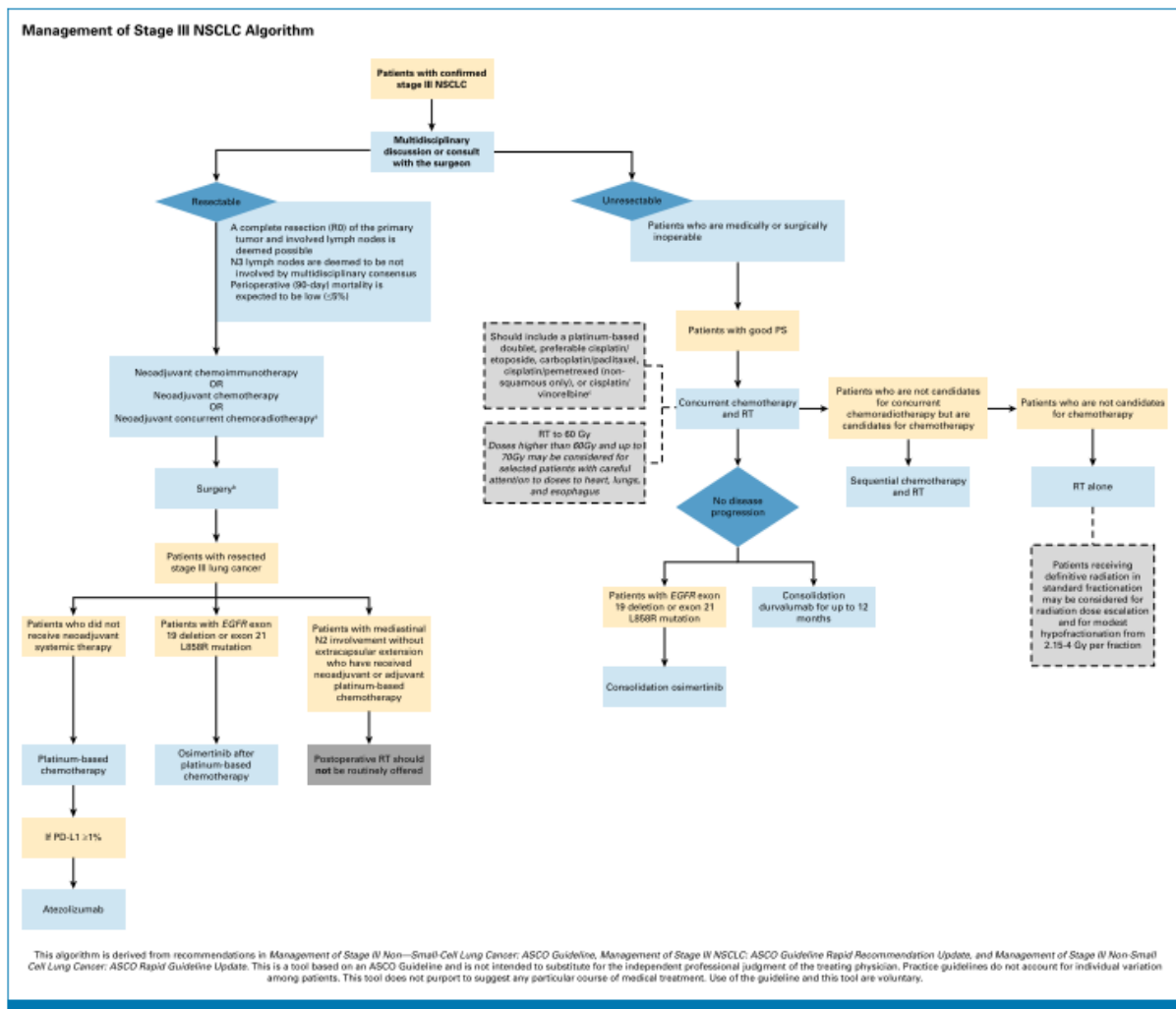


FIG 1. Management of stage III NSCLC algorithm. Arrows with dotted lines indicate that the level of obligation is a "May" (Moderate) recommendation. ^aResectable superior sulcus tumors. ^bPatients with stage III NSCLC generally should not be excluded from consideration for surgery by nonsurgical physicians. ^cCarboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin. CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; NSCLC, non-small cell lung cancer; PET, positron emission tomography; PS, performance status; RT, radiation therapy.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [10].

Lung cancer: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- 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:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
 - Health Technology Assessment Database – HTA
 - EMBASE (Ovid)
 - MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2024: withdrawal of the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib
- July 2023: added the NICE technology appraisal guidance on dabrafenib and trametinib, mobocertinib, selpercatinib. updated the treatment options in the pathways for EGFR-TK positive, KRAS G12C positive and METex14 skipping alteration non-small-cell lung cancer.
- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.

- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

Update-Kennzeichnung:

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

Recommendations

1.7 Combination treatment for non-small-cell lung cancer

- 1.7.2 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]
- 1.7.3 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]
- 1.7.4 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]
- 1.7.5 Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.6 For people with stage I–II NSCLC that are suitable for surgery, do not offer neo-adjuvant treatment outside a clinical trial. [2011, amended 2019]
- 1.7.7 Ensure eligible people have the benefit of detailed discussion of the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.8 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]
- 1.7.9 For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery. [2019]
- 1.7.10 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]
- 1.7.11 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]
- 1.7.12 Multidisciplinary teams that provide chemoradiotherapy with surgery should have expertise in the combined therapy and in all of the individual components. [2019]
- 1.7.13 Centres performing lung resections for lung cancer should validate their data for the Royal College of Physicians Lung Cancer Clinical Outcomes publication and the National Lung Cancer Audit. [2019]

Pisters K et al., 2022 [13].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I–IIIA completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

Zielsetzung/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)?

In 2017, ASCO with Ontario Health—Cancer Care Ontario published a guideline on adjuvant therapy in resected stage I-III NSCLCs. Two RCTs were published in 2020 and 2021 and prompted this amendment to the 2017 guideline.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: Amendment to the 2017 guideline

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenvertretung angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, Angaben zur Finanzierung fehlen;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren: “[...] independently reviewed and approved by the EBMC”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeit jedoch unklar: “ASCO’s formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations”

Recherche/Suchzeitraum:

- Update-Recherche: targeted electronic literature search to identify RCTs of osimertinib and atezolizumab in this patient population was conducted, keine Angabe bzgl. Suchzeitraum

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

- **Certainty of evidence:** The quality of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. The quality of evidence is rated for each outcome across studies. Factors assessed when rating the quality of evidence include study design, consistency of results, directness of evidence, precision, publication bias, magnitude of effect, confounding, and dose-response gradient. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel's confidence that an estimate of the effect is adequate to support a particular recommendation. The certainty of the evidence is defined as one of four grades: high, moderate, low, or very low. Definitions are available in Table 1.

Recommendations

2021 UPDATED RECOMMENDATION

• Recommendation 1.3

Stages IIA, IIB, and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended for all patients. Adjuvant osimertinib is recommended after chemotherapy for patients with tumors with sensitizing EGFR mutations, regardless of the PD-L1 status. Adjuvant atezolizumab is recommended for all patients with PD-L1 $\geq 1\%$ after cisplatin-based chemotherapy except for patients with sensitizing EGFR mutations (Type: evidence based and panel consensus; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Note: the guideline recommendations are based on the 7th edition staging system used in the studies as opposed to the current 8th edition staging system for lung cancer.⁵

Referenzen zu den Empfehlungen

2. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
3. 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. *Lancet* 398:1344-1357, 2021
5. AJCC 8th Edition for Lung cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8) New York, NY: Springer, 2017

2016 RECOMMENDATION (Guideline 2017-unverändert)

- 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: Strong²).
- 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: Intermediate⁴; Strength of recommendation: Moderate).

Referenzen zu den Empfehlungen

2. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 25:5506-5518, 2007
3. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, et al: Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* [epub ahead of print on July 12, 2016]
4. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, et al: Adjuvant radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 5:149-155, 2015

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2025)
am 20.02.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	nsclc*:ti,ab,kw
5	#1 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2023 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 20.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] OR Lung Neoplasms[mh:noexp]
2	nsclc*[tiab]
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
9	#8 NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])
10	#9 NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

#	Suchschritt
	systematische Reviews
11	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
12	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
13	(#12) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
14	#2 OR #11 OR #13
15	(#14) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
16	(#15) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
18	(#17) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
19	(#18) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#18) NOT (#10)
21	(#20) AND ("2023/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 21.02.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Aburaki R, Fujiwara Y, Chida K, Horita N, Nagasaka M.** Surgical and safety outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemoimmunotherapy versus chemotherapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2024;131:102833.
2. **Banna GL, Hassan MA, Signori A, Giunta EF, Maniam A, Anpalakhan S, et al.** Neoadjuvant chemo-immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7(4):e246837.
3. **Daly ME, Singh N, Ismaila N.** Management of stage III non-small cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2024;42(25):3058-3060.
4. **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* 2022;40(12):1356-1384.
5. **Huang H, Li L, Tong L, Luo H, Luo H, Zhang Q.** Perioperative PD-1/PD-L1 inhibitors for resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One* 2024;19(9):e0310808.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 11.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 11.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
8. **Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, Di Civita MA, Torchia A, Giusti R, et al.** Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;192:104190.
9. **Mo DC, Huang JF, Lin P, Huang SX, Wang HL, Luo PH, et al.** The role of PD-L1 in patients with non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2024;14(1):26200.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated 08.03.2024. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 20.02.2025]. (NICE guideline ; 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.

11. **Nuccio A, Viscardi G, Salomone F, Servetto A, Venanzi FM, Riva ST, et al.** Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies. *Eur J Cancer* 2023;195:113404.
12. **Pasqualotto E, Moraes FCA, Chavez MP, Souza MEC, Rodrigues A, Ferreira ROM, et al.** PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone for resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancers (Basel)* 2023;15(21).
13. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N, Adjuvant Systemic T, Adjuvant Radiation Therapy for Stage ItINGEP.** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(10):1127-1129.
14. **Singh N, Daly ME, Ismaila N.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2023;41(27):4430-4432.
15. **Wang L, Chen W, Xu X, Chen W, Bao D, Zhang Y, et al.** Effect of postoperative radiotherapy on survival in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2023;14:20406223231195622.
16. **Yu A, Fu F, Li X, Wu M, Yu M, Zhang W.** Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis base on randomized controlled trials. *Front Oncol* 2024;14:1351359.
17. **Zhang SL, Tian Y, Yu J, Zhang JH, Sun L, Huang LT, et al.** Is neoadjuvant immunotherapy necessary in patients with programmed death ligand 1 expression-negative resectable non-small cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2024;191:107799.
18. **Zhang W, Dai T, Wang D, Zhu Y, Hua W.** Efficacy of neoadjuvant PD-1/PD-L1 inhibitor in resectable NSCLC: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2024;24(1):1522.
19. **Zhang W, Liang Z, Zhao Y, Li Y, Chen T, Li W, et al.** Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy followed by adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis of phase 3 clinical trials. *Front Immunol* 2024;15:1359302.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-061

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	2. April 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Neoadjuvanten und adjuvante Behandlung bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Ein hohes Rezidivrisiko des resezierbaren NSCLC besteht in den Stadien II–IIIB (N2) nach der aktuellen 8. Version der TNM-Klassifikation vor allem bei großen Primärtumoren (> 5 cm), positivem Nodalstatus (N1–N2) oder Nähe zu zentralen Strukturen. Behandlungsstandard ist eine neoadjuvante Systemtherapie bestehend aus einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit drei bis vier Zyklen, die bei positivem PD-L1-Status (TPS ≥ 1 %) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (CPI) kombiniert wird; hierfür stehen derzeit Nivolumab und Pembrolizumab* zur Verfügung. Der Kombinationspartner der platinbasierten Chemotherapie wird in Abhängigkeit von der Histologie (plattenepithelial vs. nichtplattenepithelial) und von Komorbiditäten gewählt. Die Immuntherapie mit CPI kann postoperativ als Monotherapie weitergeführt werden; eine Zulassung besteht für Pembrolizumab*. Sofern kein neoadjuvanter Therapieansatz gewählt wurde (siehe unten), ist derzeit die adjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen einer platinbasierten Zweierkombination Behandlungsstandard. Diese Therapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von maximal 60 Tagen nach Operation beginnen. Im Anschluss erfolgt bei positiver Immunhistologie eine CPI-Monotherapie mit Atezolizumab (PD-L1 ≥ 50 %) oder Pembrolizumab* (PD-L1 ≥ 1 %). *Pembrolizumab ist in dieser Indikation auch für Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % zugelassen; in den Studien zeigte sich allerdings kein Vorteil der Immuntherapie in dieser Subgruppe.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

1. Tumorstadium: In den Studien zur perioperativen Chemoimmuntherapie (CIT) waren Patienten im Stadium IIIA/IIIB(N2) mit 64–70 % deutlich überrepräsentiert, die Wirksamkeit der neoadjuvanten CIT ist in diesem Stadium am besten belegt (1-3). Generell besteht eine hohe Heterogenität innerhalb der Gruppe „resezierbares NSCLC mit hohem Rezidivrisiko“. Die Entscheidung darüber, wann ein primär neoadjuvanter oder adjuvanter Ansatz gewählt wird, sollte individuell nach sorgfältiger Diskussion im interdisziplinären Tumorboard erfolgen. Hierbei ist auch die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion ohne vorherige Systemtherapie gegen das Risiko der Tumorprogression unter neoadjuvanter CIT abzuwägen.
2. PD-L1-Expression: In den Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie besteht eine deutliche Abhängigkeit der Wirksamkeit der Immuntherapiekomponente von der PD-L1-Expression (1-5): So zeigte sich für Nivolumab nach neoadjuvanter CIT bei erhöhter PD-L1-Expression ein deutlich längeres ereignisfreies Überleben (EFS) und ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur Chemotherapie (1). Für Pembrolizumab ergab sich in der KEYNOTE671-Studie nach neoadjuvanter CIT gefolgt von adjuvanter CPI-Monotherapie ebenfalls ein verlängertes EFS und OS; dieses Ergebnis war ebenfalls von der Höhe der PD-L1-Expression getriggert. In der Subgruppe mit PD-L1 < 1 % sollte daher – soweit die Zulassung eine Immuntherapie erlaubt – eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse unter Berücksichtigung des Risikos für schwere UAW der Immuntherapie erfolgen (Patienten mit aktiven Immunopathien und unter immunsuppressiver Therapie waren in den Studien ausgeschlossen).
3. Stellenwert der postoperativen Histologie für das weitere Procedere: In den Studien zur neoadjuvanten Therapie des resektablen NSCLC zeigte die Aufarbeitung der Resektate einen beachtlichen Anteil von Patienten mit kompletter Remission (2, 3). Die aktuelle, noch „unreife“ Datenlage spricht für eine bessere Prognose hinsichtlich des EFS bei Patienten mit solchen Befunden (6). Mangels direkter Vergleichsstudien bleibt abzuwarten, ob und welchen Stellenwert eine prolongierte adjuvante Immuntherapie unter solchen Bedingungen hat. Die neoadjuvante CIT im resektablen Stadium des NSCLC mit erhöhtem Rezidivrisiko ist bei Patienten mit erhöhter PD-L1-Expression in aktuellen Leitlinien gut etabliert (7), dies gilt zunehmend auch in der Versorgungspraxis.

Referenzliste:

1. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med 2022; 386(21):1973–85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.
2. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England) 2024; 404(10459):1240–52. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01756-2.
3. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med 2024; 390(19):1756–69. doi: 10.1056/NEJMoa2311926.

4. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csősz T, Vynnychenko I, Goloborodko O 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. *Lancet* 2021; 398(10308):1344–57. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
5. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(10):1274–86. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
6. Hines JB, Cameron RB, Esposito A, Kim L, Porcu L, Nuccio A et al. Evaluation of Major Pathologic Response and Pathologic Complete Response as Surrogate End Points for Survival in Randomized Controlled Trials of Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2024; 19(7):1108–16. doi: 10.1016/j.jtho.2024.03.010.
7. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eich-horn M, Frost N et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Empfehlungen der Fach-gesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Onkopedia-Leitlinie; Januar 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.