



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):

Pembrolizumab

(Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, adjuvante Therapie, nach vorheriger
Chemotherapie)

Vom 17. Oktober 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren.....	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung	41
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
2.2	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	51
5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	85
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma GmbH.....	92
5.4	Stellungnahme der Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG.....	107
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	111
5.6	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	117
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	126
5.8	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGP.....	131
D.	Anlagen	170
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	170
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	183

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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 Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 14. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Pembrolizumab in dem Anwendungsgebiet „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Tumorstadien IB (T2 ≥ 4 cm), II oder IIIA nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 17. August 2023 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebietes des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs

Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 12. Oktober 2023 hat Pembrolizumab die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen“ erfolgte am 25.03.2024. Beide Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. April 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem Anwendungsgebiet

„Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen“

eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab 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 Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.10.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Pembrolizumab sind im zu betrachtenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Cisplatin, Osimertinib und Vinorelbin zugelassen.
- zu 2. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC kann im Einzelfall nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie eine Strahlentherapie folgen. Diese wird aber nicht regelhaft angewendet. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA daher davon aus, dass eine Strahlentherapie nur im Einzelfall für wenige Patientinnen und Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Im zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Atezolizumab (Beschluss vom 5. Januar 2023)
 - Osimertinib (Beschluss vom 16. Dezember 2021)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es die zugelassenen Wirkstoffe Atezolizumab und Osimertinib.

Diese Wirkstoffe werden auch in den Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIA nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie benannt.

Demnach kann entsprechend der S3-Leitlinienempfehlung für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion Osimertinib im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden.

In der Nutzenbewertung von Osimertinib wurde für Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet waren, gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16.12.2021). Der Beschluss war bis zum 1. Juli 2024 befristet. Der Wirkstoff Osimertinib befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.

Der Wirkstoff Atezolizumab stellt eine weitere Behandlungsoption in der adjuvanten Therapie des NSCLC dar. Atezolizumab als Monotherapie ist nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und bei denen kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC vorliegt, zugelassen.

Entsprechend der S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und R0-Resektion nach adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.

Auch in ihrer schriftlichen Äußerung empfehlen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die AkdÄ Atezolizumab (bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und Ausschluss einer EGFR- oder ALK-Alteration, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie) bzw. Osimertinib (bei EGFR-Mutation del19 oder L858R, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie).

In der Nutzenbewertung von Atezolizumab wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt (Beschluss vom 5. Januar 2023). Der Beschluss war bis zum 1. Oktober 2024 befristet. Der Wirkstoff Atezolizumab befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz zu Osimertinib und Atezolizumab und insbesondere unter Berücksichtigung, dass sowohl für Atezolizumab als auch Osimertinib weitere klinische Daten bewertet werden, ist der Stellenwert dieser Wirkstoffe nicht abschließend beurteilbar.

Für Patientinnen und Patienten, die keine Mutation im EGF-Rezeptor oder eine PD-L1-Expression $< 50\%$ haben, besteht keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB ($T \geq 4\text{cm}$) bis IIIA nach der 8. Auflage UICC/AJCC² 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 Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

² Union for International Cancer Control / American Joint Committee of Cancer

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation der im November 2015 begonnenen Studie KEYNOTE 091 vorgelegt.

Die KEYNOTE 091 ist eine noch laufende, multizentrische, dreifach verblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem NSCLC und hohem Rezidivrisiko, definiert als Stadium IB ($T2a \geq 4$ cm) bis IIIA (Klassifikation nach der 7. Auflage der UICC/AJCC), nach vollständiger Tumorresektion (R0-Resektion) und unabhängig von der histologischen Klassifikation eingeschlossen. Diese durften innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung keine Evidenz für die Erkrankung zeigen. Patientinnen und Patienten wurden unabhängig ihres PD-L1-Status eingeschlossen.

Insgesamt wurden 1177 Patientinnen und Patienten 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 590) oder Placebo (N = 587) randomisiert zugeteilt. Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer daher die Ergebnisse für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie vor. Diese Teilpopulation umfasst 506 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 504 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Der durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie KEYNOTE 091 entspricht für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die Studie wird in 206 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.

Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 24.01.2023 zugrunde gelegt.

Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie KEYNOTE 091 erfolgte auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Ausgehend von der aktuellen Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC ergeben sich gegenüber der 7. Auflage zum Teil Änderungen in den Stadieneinteilungen. Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen, bei 5,62 %.

Limitationen der Studie KEYNOTE 091

In der Studie KEYNOTE 091 betrug die Zeit zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für 18 % der Patientinnen und Patienten mehr als 60 Tage. Laut Leitlinienempfehlung³ sollte die adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen. Auf Grundlage der vorliegenden Daten bleibt unklar, ob ein verzögerter Beginn der adjuvanten Chemotherapie (> 60 Tage) Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Angaben zum Anteil von Magnetresonanztomografie (MRT) und/oder Computertomografie (CT)-Untersuchungen des Schädels zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung liegen nicht vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie KEYNOTE 091 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- Todesfall jeglicher Ursache
- Lokoregionäres Rezidiv
- Fernmetastasen
- Lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen
- neue Malignität
- nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 3.0 [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung mit Einschränkungen geeignet, ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden. So ist anzumerken, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht krankheitsfrei waren, laut Studienprotokoll nicht hätten eingeschlossen werden dürfen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten beträgt jedoch < 1 % und bleibt daher ohne Konsequenz.

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor.

Bezüglich der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive ist anzumerken, dass zum vorgelegten 3. Datenschnitt vom Januar 2023 (finaler Datenschnitt zum Endpunkt Rezidive) der Studie KEYNOTE 091 nur ein begrenzter Beobachtungszeitraum mit einer medianen Beobachtungsdauer von etwa 35 Monaten vorlag. Um aussagekräftigere Daten zur Nachhaltigkeit der Vermeidung von Rezidiven zu erhalten, die den Risikozeitraum abdecken, wäre ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig gewesen.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 091 mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für den Endpunkt Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für alle erhobenen Endpunkte.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ein Vorteil bei dem Endpunkt Rezidive.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 091 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich damit hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pembrolizumab.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) liegt im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

Zusammenfassend lässt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Pembrolizumab ein bedeutsamer Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Pembrolizumab vor.

Gesamtbewertung

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, basiert auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie in den Stadien IB (T2a \geq 4 cm) bis IIIA (nach UICC 7. Auflage) vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.

Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ 5D-VAS) lässt sich für Pembrolizumab weder ein Vorteil noch ein Nachteil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ableiten.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich ein bedeutsamer Nachteil für Pembrolizumab. Dem liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad \geq 3) und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugrunde. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Endpunkt Rezidive bedeutsame Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, kein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, dreifach verblindete Phase-III-Studie KEYNOTE 091 für den Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Placebo vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Folgetherapien.

Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten.

In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Für die Nebenwirkungen ergibt sich ein bedeutsamer Nachteil für Pembrolizumab aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Pembrolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Endpunkt Rezidive bedeutsame Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, kein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

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).

Dem Beschluss werden als Grundlage größtenteils die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vorgelegten Angaben zu den Patientenzahlen sind jedoch unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe dafür sind der Mehrfachabzug von Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie und ein unterschätzter Anteil für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie. Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen, werden für die vorliegende Berechnung die relevanten Herleitungsschritte der Beschlüsse zu Atezolizumab (Beschluss vom 05.01.2023)⁴ und zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024)⁵ berücksichtigt.

⁴ Nutzenbewertungsverfahren D-828 Atezolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/

⁵ Nutzenbewertungsverfahren D-1058 Pembrolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/

Für die Inzidenz des Lungenkarzinoms wird die vom pharmazeutischen Unternehmer für das Jahr 2024 prognostizierte Anzahl von 60 076 Patientinnen und Patienten herangezogen.

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 % (44 216 bis 50 224).
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird hinsichtlich der Stadien IIA (1,87 %), IIB (6,88 %) bis IIIA (11,31 %) gemäß UICC 8. Auflage unterteilt⁶. Es wird davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten im Stadium IB (T= 4) nach UICC 8 nur eine geringe Anzahl ausmachen und werden daher nicht berücksichtigt. Somit ergibt sich eine Spanne von 8 870 bis 10 075.
3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion liegt im Stadium IIA bei 69,35 % (573 bis 651), im Stadium IIB bei 66,98 % (2 038 bis 2 314) und im Stadium IIIA bei 49,1 % (2 456 bis 2 790). Davon erhalten im Stadium IIA 98,34 % (564 bis 641), im Stadium IIB 98,34 % (2 004 bis 2 276) und im Stadium IIIA 91,79 % (2 255 bis 2 561) eine vollständige Resektion (4 822 bis 5 478)⁶.
4. Eine adjuvante Chemotherapie erhalten 63,1 % bis 66,2 % der resezierten Patientinnen und Patienten (3 043 bis 3 626).
5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich 2 687 bis 3 202 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 Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. September 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab 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 durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

⁶ Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren (Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021). 2023

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

Die maximale Behandlungsdauer für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab ist in der Fachinformation mit einem Jahr angegeben, kann aber patientenindividuell kürzer sein. Vor diesem Hintergrund werden daher nur die abgeschlossenen Zyklen im Behandlungsjahr betrachtet.

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

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

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					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
	Oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8	32 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	2,00 €	153,37 €	2 587,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tab: 15. September 2024

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, sind 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 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß

§ 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d

Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2024

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 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 19. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. April 2024 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 Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2024 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2023	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17.09.2024; 30.09.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2024

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)

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, adjuvante Therapie, nach vorheriger Chemotherapie)

Vom 17. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 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 19. September 2024 (BAnz AT 08.11.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2024 (BAnz AT 30.07.2024 B4) nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 17. Oktober 2024
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2024
BAnz AT 03.12.2024 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Oktober 2023):

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Oktober 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie KEYNOTE 091

- Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo⁸
- Studiendesign: dreifach verblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
- Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 091: Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie
- Ergebnisse basieren auf dem dritten Datenschnitt vom 24.01.2023

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-47), sofern nicht anders indiziert.

⁸ Die in der Studie KEYNOTE 091 durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben	506	n. e. 113 (22,3)	504	n. e. 138 (27,4)	0,79 [0,62; 1,01] 0,064

Morbidität

Rezidive					
Rezidivrate	506	- 225 (44,5)	504	- 262 (52,0)	RR: 0,86 [0,75; 0,97] ^c 0,018 AD: - 7,5 %
Todesfall	506	- 30 (5,9)	504	- 18 (3,6)	-
Fernmetastasen	506	- 74 (14,6)	504	- 96 (19,0)	-
Lokoregionäres Rezidiv	506	- 51 (10,1)	504	- 72 (14,3)	-
Lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen	506	- 31 (6,1)	504	- 40 (7,9)	-
Neue Malignität	506	- 34 (6,7)	504	- 32 (6,3)	-
Nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn	506	- 5 (1,0)	504	- 4 (0,8)	-
Krankheitsfreies Überleben ^d	506	53,8 [46,2; 70,4] 225 (44,5)	504	40,5 [32,9; 47,4] 262 (52,0)	0,76 [0,64; 0,91] 0,003 AD: + 13,3 Monate

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] ^f
Symptomatik							
EORTC QLQ-C30 ^g							
Fatigue	472	30,0 (22,6)	-3,7 (1,1)	492	30,5 (22,1)	-5,0 (1,1)	1,21 [-0,69; 3,12]
Übelkeit und Erbrechen	472	6,0 (14,1)	-2,0 (0,5)	492	6,7 (14,8)	-2,7 (0,5)	0,68 [-0,25; 1,60]
Schmerzen	473	15,6 (20,2)	0,5 (1,1)	493	16,2 (20,5)	0,4 (1,2)	0,09 [-1,93; 2,10]
Dyspnoe	466	29,3 (26,6)	-5,0 (1,2)	490	32,0 (28,2)	-6,1 (1,2)	1,05 [-1,11; 3,21]
Schlaflosigkeit	471	19,5 (26,2)	-0,0 (1,2)	492	20,1 (27,1)	0,3 (1,3)	-0,29 [-2,48; 1,90]
Appetitverlust	469	10,7 (19,5)	-2,3 (1,0)	489	14,1 (23,1)	-4,5 (1,0)	2,23 [0,45; 4,00] SMD: 0,11 [0,02; 0,20]
Verstopfung	473	13,7 (24,3)	-2,6 (1,0)	492	12,0 (22,0)	-3,6 (1,0)	0,98 [-0,76; 2,72]
Diarrhö	468	6,4 (15,8)	2,3 (0,8)	490	5,9 (15,2)	1,1 (0,9)	1,25 [-0,25; 2,75]
EORTC QLQ-LC13 ^g							
Dyspnoe	465	24,0 (19,0)	-1,5 (0,9)	484	24,9 (20,1)	-2,2 (0,9)	0,75 [-0,89; 2,39]
Husten	471	26,3 (23,9)	-3,6 (1,1)	488	26,9 (23,5)	-3,7 (1,1)	0,16 [-1,79; 2,11]
Hämoptoe	470	0,3 (3,8)	0,2 (0,2)	488	0,6 (5,8)	0,1 (0,2)	0,09 [-0,29; 0,47]
Mundschmerzen	470	4,2 (13,9)	0,3 (0,6)	488	5,1 (15,1)	-0,5 (0,7)	0,76 [-0,38; 1,90]

Dysphagie	470	4,4 (13,6)	0,3 (0,6)	487	3,7 (12,3)	0,1 (0,6)	0,21 [-0,80; 1,22]
Periphere Neuropathie	469	14,7 (23,6)	3,9 (1,3)	484	16,9 (27,2)	3,1 (1,4)	0,84 [-1,56; 3,25]
Alopezie	466	26,4 (33,0)	-19,9 (0,8)	484	26,5 (33,0)	-20,6 (0,8)	0,65 [-0,74; 2,05]
Schmerzen (Brust)	467	13,6 (20,9)	-2,9 (0,9)	485	13,8 (22,3)	-2,6 (0,9)	-0,21 [-1,85; 1,42]
Schmerzen (Arm/Schulter)	466	10,3 (19,9)	4,0 (1,1)	486	12,3 (21,2)	2,9 (1,1)	1,04 [-0,88; 2,95]
Schmerzen (andere)	450	14,0 (22,6)	2,0 (1,2)	466	16,8 (26,3)	1,3 (1,3)	0,69 [-1,54; 2,92]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^h							
	457	74,6 (17,0)	0,5 (0,9)	472	72,8 (16,4)	1,3 (0,9)	-0,82 [-2,41; 0,76]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 ^h							
globaler Gesundheitsstatus	467	68,9 (18,9)	1,8 (0,9)	492	66,0 (19,8)	3,3 (1,0)	-1,57 [-3,25; 0,11]
körperliche Funktion	472	80,6 (16,3)	1,0 (0,8)	494	79,7 (16,7)	0,8 (0,9)	0,22 [-1,27; 1,71]
Rollenfunktion	471	78,2 (25,1)	1,7 (1,2)	493	77,3 (25,0)	3,4 (1,2)	-1,66 [-3,80; 0,47]
emotionale Funktion	471	82,8 (19,7)	2,4 (0,9)	491	81,7 (20,6)	2,5 (0,9)	-0,03 [-1,69; 1,63]
kognitive Funktion	471	88,9 (17,2)	-1,3 (0,8)	492	87,1 (18,3)	-1,1 (0,9)	-0,14 [-1,65; 1,38]
soziale Funktion	471	82,1 (23,7)	4,3 (1,1)	492	81,5 (22,9)	6,4 (1,2)	-2,07 [-4,14; -0,01] SMD: -0,10 [-0,20; 0,00]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab	Placebo	Intervention vs. Kontrolle
----------	---------------	---------	----------------------------

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) ⁱ					
	495	475 (95,8)	499	454 (91,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ⁱ					
	496	127 (25,6)	499	76 (15,2)	1,68 [1,30; 2,17] < 0,001 AD: + 10,4 %
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ^{ij}					
	496	170 (34,3)	499	128 (25,7)	1,34 [1,10; 1,62] 0,003 AD: + 8,6 %
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ⁱ					
	496	103 (20,8)	499	29 (5,8)	3,57 [2,41; 5,29] < 0,001 AD: + 15 %
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^j	496	k. A.	499	k. A.	-
Immunvermittelte SUEs ^j	496	44 (8,9)	499	8 (1,6)	5,53 [2,63; 11,63] < 0,001
Immunvermittelte schwere UEs ^{j, k}	496	42 (8,5)	499	10 (2,0)	4,23 [2,14; 8,33] < 0,001
endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)	496	10 (2,0)	499	0 (0)	21,13 [1,24; 359,55] 0,002
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	496	27 (5,4)	499	11 (2,2)	2,47 [1,24; 4,92] 0,008
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) ^k	496	14 (2,8)	499	1 (0,2)	14,08 [1,86; 106,70] < 0,001

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) ^k	496	34 (6,9)	499	19 (3,8)	1,80 [1,04; 3,11] 0,033
---	-----	----------	-----	----------	-------------------------------

^a. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)

^b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c. 95 %-KI: asymptotisch, p-Wert: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andres et al., 1994

^d. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate

^e. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^f. MMRM der Änderung zu Studienbeginn adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher). Die Erhebungszeitpunkte gehen stetig ins Modell ein. Für die MDs legt der pharmazeutische Unternehmer die gemäß Dossivorlage geforderten p-Werte nicht vor.

^g. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

^h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand bzw. bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

ⁱ. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).

^j. Herangezogen wird die vom pharmazeutischen Unternehmer definierte MedDRA PT-Sammlung „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ („AEOSI, Version 23.1“).

^k. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D VAS = EQ-5D visuelle Analogskala; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

ca. 2 690 bis 3 200 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 Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. September 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab 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 durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	82 806,40 € - 87 981,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. September 2024)

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
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8-17	800 € - 1 700 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 17. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 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 19. September 2024 (BAnz AT 08.11.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2024 (BAnz AT 30.07.2024 B4) nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Oktober 2023):

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Oktober 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-47), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen 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 beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE 091

- Vergleich: Pembrolizumab versus Placebo²
- Studiendesign: dreifach verblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
- Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 091: Patientinnen und Patienten mit vorheriger Chemotherapie
- Ergebnisse basieren auf dem dritten Datenschnitt vom 24. Januar 2023

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention versus Kontrolle
	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 (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben	506	n. e. 113 (22,3)	504	n. e. 138 (27,4)	0,79 [0,62; 1,01] 0,064

Morbidität

Rezidive

Rezidivrate	506	– 225 (44,5)	504	– 262 (52,0)	RR: 0,86 [0,75; 0,97] ^c 0,018 AD: –7,5 %
Todesfall	506	– 30 (5,9)	504	– 18 (3,6)	–
Fernmetastasen	506	– 74 (14,6)	504	– 96 (19,0)	–
Lokoregionäres Rezidiv	506	– 51 (10,1)	504	– 72 (14,3)	–
Lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen	506	– 31 (6,1)	504	– 40 (7,9)	–

² Die in der Studie KEYNOTE 091 durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.



Neue Malignität	506	– 34 (6,7)	504	– 32 (6,3)	–
Nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn	506	– 5 (1,0)	504	– 4 (0,8)	–
Krankheitsfreies Überleben ^d	506	53,8 [46,2; 70,4] 225 (44,5)	504	40,5 [32,9; 47,4] 262 (52,0)	0,76 [0,64; 0,91] 0,003 AD: +13,3 Monate

Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Intervention versus Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW ^f (SE)	MD [95 %-KI] ^f
Symptomatik							
EORTC QLQ-C30^g							
Fatigue	472	30,0 (22,6)	–3,7 (1,1)	492	30,5 (22,1)	–5,0 (1,1)	1,21 [–0,69; 3,12]
Übelkeit und Erbrechen	472	6,0 (14,1)	–2,0 (0,5)	492	6,7 (14,8)	–2,7 (0,5)	0,68 [–0,25; 1,60]
Schmerzen	473	15,6 (20,2)	0,5 (1,1)	493	16,2 (20,5)	0,4 (1,2)	0,09 [–1,93; 2,10]
Dyspnoe	466	29,3 (26,6)	–5,0 (1,2)	490	32,0 (28,2)	–6,1 (1,2)	1,05 [–1,11; 3,21]
Schlaflosigkeit	471	19,5 (26,2)	–0,0 (1,2)	492	20,1 (27,1)	0,3 (1,3)	–0,29 [–2,48; 1,90]
Appetitverlust	469	10,7 (19,5)	–2,3 (1,0)	489	14,1 (23,1)	–4,5 (1,0)	2,23 [0,45; 4,00] SMD: 0,11 [0,02; 0,20]
Verstopfung	473	13,7 (24,3)	–2,6 (1,0)	492	12,0 (22,0)	–3,6 (1,0)	0,98 [–0,76; 2,72]
Diarrhö	468	6,4 (15,8)	2,3 (0,8)	490	5,9 (15,2)	1,1 (0,9)	1,25 [–0,25; 2,75]
EORTC QLQ-LC13^g							
Dyspnoe	465	24,0 (19,0)	–1,5 (0,9)	484	24,9 (20,1)	–2,2 (0,9)	0,75 [–0,89; 2,39]
Husten	471	26,3 (23,9)	–3,6 (1,1)	488	26,9 (23,5)	–3,7 (1,1)	0,16 [–1,79; 2,11]
Hämoptoe	470	0,3 (3,8)	0,2 (0,2)	488	0,6 (5,8)	0,1 (0,2)	0,09 [–0,29; 0,47]
Mundschmerzen	470	4,2 (13,9)	0,3 (0,6)	488	5,1 (15,1)	–0,5 (0,7)	0,76 [–0,38; 1,90]
Dysphagie	470	4,4 (13,6)	0,3 (0,6)	487	3,7 (12,3)	0,1 (0,6)	0,21 [–0,80; 1,22]
Periphere Neuropathie	469	14,7 (23,6)	3,9 (1,3)	484	16,9 (27,2)	3,1 (1,4)	0,84 [–1,56; 3,25]
Alopezie	466	26,4 (33,0)	–19,9 (0,8)	484	26,5 (33,0)	–20,6 (0,8)	0,65 [–0,74; 2,05]
Schmerzen (Brust)	467	13,6 (20,9)	–2,9 (0,9)	485	13,8 (22,3)	–2,6 (0,9)	–0,21 [–1,85; 1,42]



Schmerzen (Arm/Schulter)	466	10,3 (19,9)	4,0 (1,1)	486	12,3 (21,2)	2,9 (1,1)	1,04 [-0,88; 2,95]
Schmerzen (andere)	450	14,0 (22,6)	2,0 (1,2)	466	16,8 (26,3)	1,3 (1,3)	0,69 [-1,54; 2,92]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^b							
	457	74,6 (17,0)	0,5 (0,9)	472	72,8 (16,4)	1,3 (0,9)	-0,82 [-2,41; 0,76]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^b							
globaler Gesundheitsstatus	467	68,9 (18,9)	1,8 (0,9)	492	66,0 (19,8)	3,3 (1,0)	-1,57 [-3,25; 0,11]
körperliche Funktion	472	80,6 (16,3)	1,0 (0,8)	494	79,7 (16,7)	0,8 (0,9)	0,22 [-1,27; 1,71]
Rollenfunktion	471	78,2 (25,1)	1,7 (1,2)	493	77,3 (25,0)	3,4 (1,2)	-1,66 [-3,80; 0,47]
emotionale Funktion	471	82,8 (19,7)	2,4 (0,9)	491	81,7 (20,6)	2,5 (0,9)	-0,03 [-1,69; 1,63]
kognitive Funktion	471	88,9 (17,2)	-1,3 (0,8)	492	87,1 (18,3)	-1,1 (0,9)	-0,14 [-1,65; 1,38]
soziale Funktion	471	82,1 (23,7)	4,3 (1,1)	492	81,5 (22,9)	6,4 (1,2)	-2,07 [-4,14; -0,01] SMD: -0,10 [-0,20; 0,00]
Nebenwirkungen							
Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Intervention versus Kontrolle		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) ⁱ							
	495	475 (95,8)	499	454 (91,0)	-		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ⁱ							
	496	127 (25,6)	499	76 (15,2)	1,68 [1,30; 2,17] < 0,001 AD: +10,4 %		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ^{i, j}							
	496	170 (34,3)	499	128 (25,7)	1,34 [1,10; 1,62] 0,003 AD: +8,6 %		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ⁱ							
	496	103 (20,8)	499	29 (5,8)	3,57 [2,41; 5,29] < 0,001 AD: +15 %		
Spezifische unerwünschte Ereignisse							
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ⁱ	496	k. A.	499	k. A.	-		



Immunvermittelte SUEs ^l	496	44 (8,9)	499	8 (1,6)	5,53 [2,63; 11,63] < 0,001
Immunvermittelte schwere UEs ^{l, k}	496	42 (8,5)	499	10 (2,0)	4,23 [2,14; 8,33] < 0,001
endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)	496	10 (2,0)	499	0 (0)	21,13 [1,24; 359,55] 0,002
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	496	27 (5,4)	499	11 (2,2)	2,47 [1,24; 4,92] 0,008
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) ^k	496	14 (2,8)	499	1 (0,2)	14,08 [1,86; 106,70] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) ^k	496	34 (6,9)	499	19 (3,8)	1,80 [1,04; 3,11] 0,033

^a Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Tumorstadium (IB versus II versus IIIA), PD-L1-Status (< 1 % versus 1 bis 49 % versus ≥ 50 %), Region (Westeuropa versus Osteuropa versus Rest der Welt versus Asien), Histologie (platteneithelial versus nicht platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher versus ehemalige/aktuelle Raucher)

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

^c 95 %-KI: asymptotisch, p-Wert: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andres et al., 1994

^d operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate

^e Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^f MMRM der Änderung zu Studienbeginn adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Tumorstadium (IB versus II versus IIIA), PD-L1-Status (< 1 % versus 1 bis 49 % versus ≥ 50 %), Region (Westeuropa versus Osteuropa versus Rest der Welt versus Asien), Histologie (platteneithelial versus nicht platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher versus ehemalige/aktuelle Raucher). Die Erhebungszeitpunkte gehen stetig ins Modell ein. Für die MDs legt der pharmazeutische Unternehmer die gemäß Dossiervorlage geforderten p-Werte nicht vor.

^g Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

^h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand beziehungsweise bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

ⁱ Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).

^j Herangezogen wird die vom pharmazeutischen Unternehmer definierte MedDRA-PT-Sammlung „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ („AEOSI, Version 23.1“).

^k operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D VAS = EQ-5D visuelle Analogskala; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

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

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

circa 2 690 bis 3 200 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 Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. September 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab 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 durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneu-



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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
--------------------------	--

Zu bewertendes Arzneimittel:

Pembrolizumab	82 806,40 € – 87 981,80 €
---------------	---------------------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar
------------------------	-------------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8 – 17	800 € – 1 700 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. April 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, adjuvante Therapie, nach vorheriger Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1058)

Modul 1

(PDF 474,96 kB)

Modul 2

(PDF 536,28 kB)

Modul 3

(PDF 947,24 kB)

Modul 4

(PDF 5,37 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 2,64 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,65 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, adjuvante Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: November 2023

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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,02 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 243,73 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2024
 - Mündliche Anhörung: 09.09.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 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 **22.08.2024** 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 - Pembrolizumab - 2024-05-01-D-1058*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 09.09.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. September 2024 um 11:43 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.08.2024
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.08.2024
Roche Pharma GmbH	14.08.2024
Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG	19.08.2024
Amgen GmbH	21.08.2024
AstraZeneca GmbH	22.08.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2024
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	23.08.2024

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
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Funk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Tränkl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Engelking	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Jumpertz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma GmbH						
Frau Dr. Berning	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Mårtensson	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Ederle	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Winkler	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Amgen GmbH						
Herr Bartsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Glas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Herr Couybes-Tilz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Fimm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO, DGP						
Herr Priv.-Doz. Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Huber	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. August 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / KEYTRUDA®
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)
<p><i>Ausmaß des Zusatznutzens für Pembrolizumab auf Basis der nutzenbewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 091</i></p> <p>Für das hier bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Pembrolizumab („KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1)) wurde durch das IQWiG bestätigt, dass die randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, dreifach-verblindete Phase-III-Studie KEYNOTE 091 für die Nutzenbewertung geeignet ist, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) abzubilden.</p> <p>Während das IQWiG für den primären Endpunkt „Rezidive“ einen geringen Zusatznutzen ableitet, sieht es für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen geringeren Nutzen (= Schaden) von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtetem Abwarten.</p> <p>In der abschließenden Zusammenfassung stellt das IQWiG fest: <i>„Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ausschließlich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß. Auch unter</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Berücksichtigung der Tatsache, dass die Behandlung auf 1 Jahr begrenzt ist, überwiegen diese negativen Effekte von teils erheblichem Ausmaß den geringen positiven Effekt deutlich.“</i> Was aus Sicht des IQWiG in der Gesamtschau zu einem Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen führe.</p> <p>MSD-Position:</p> <p>Aus Sicht von MSD ist diese Bewertung des IQWiG weder gerechtfertigt noch verhältnismäßig und spiegelt nicht den Wert von Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet wider. Dies begründet sich wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Die im Dossier präsentierten Studienergebnisse zeigen einen deutlichen Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven. Patient:innen im Pembrolizumab-Arm leben im Median 13 Monate länger krankheitsfrei als im Vergleichsarm. Das krankheitsfreie Überleben – sprich die Vermeidung von Rezidiven – ist der entscheidende Endpunkt im kurativen Setting, denn er spiegelt in der Regel das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wider. Patient:innen, bei denen ein Rezidiv auftritt, müssen oft belastende Folgetherapien über sich ergehen lassen und haben eine deutlich schlechtere Überlebensprognose [1-4]. Patient:innen, die nach vollständiger Resektion ein Rezidiv erleiden, versterben früher als Patient:innen ohne Rezidiv. Auch der Zeitpunkt, wann ein Rezidiv auftritt, scheint Einfluss auf die Überlebensprognose zu haben [4]. Eine US Amerikanische Studiengruppe fand bei Patient:innen mit NSCLC im Stadium II-III B mit hohem Rezidivrisiko nach adjuvanter Chemotherapie heraus, dass diese ein dreimal höheres Sterberisiko hatten, wenn 	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 11:</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, basiert auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie in den Stadien IB (T2a ≥ 4 cm) bis IIIA (nach UICC 7. Auflage) vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.</p> <p>Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ 5D-VAS) lässt sich für Pembrolizumab weder ein Vorteil noch ein Nachteil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ableiten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein Rezidiv auftrat, im Vergleich zu Patient:innen, die rezidivfrei blieben [5]. Häufig bedeutet ein Rezidiv für den Patienten den Übertritt in die palliative Therapiesituation. Aus Sicht von MSD überwiegt für Patient:innen der Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven - also über ein Jahr länger ohne Krebs zu leben - klar gegenüber den in der Praxis bekannten und gut behandelbaren Nebenwirkungen.</p> <p>2) Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse beim Endpunkt Krankheitsfreies Überleben spiegeln sich im numerischen Vorteil des Endpunkts Gesamtüberleben wider. Im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der sich die Patient:innen in einer kurativen Therapie befinden, ist bereits ein numerischer Vorteil aus Sicht von MSD bemerkenswert und als Hinweis auf eine Verbesserung zu bewerten.</p> <p>3) Es ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent zu den Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien (lungenübergreifend) ist. Es wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. Die Nebenwirkungen sind durch die langjährige Erfahrung mit diesem Wirkstoff insbesondere beim NSCLC im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt und gut behandelbar. Zudem ist es bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, dass eine aktiv wirkende Substanz mehr Nebenwirkungen herbeiführt als Placebo.</p>	<p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.</p> <p>Aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich ein bedeutsamer Nachteil für Pembrolizumab. Dem liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugrunde. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Endpunkt Rezidive bedeutsame Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, kein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4) Die Lebensqualität der Patient:innen wird durch die Nebenwirkungen nicht negativ beeinflusst.</p> <p>5) Dass das Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Pembrolizumab ausfällt, wird auch dadurch unterstrichen, dass die aktuelle S3-Leitlinie den Einsatz von Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet empfiehlt [6]. Ebenfalls zeigt der Versorgungsalltag, dass Pembrolizumab nicht nur in der palliativen Therapiesituation, sondern auch beim adjuvanten NSCLC regelhaft eingesetzt wird und sich seit der EU-Zulassung im Oktober 2023 stetig etabliert.</p> <p>Mit Pembrolizumab steht für Patient:innen erstmals unabhängig der PD-L1 Expression ein Therapieansatz in der adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung. Patient:innen mit einer PD-L1 Expression < 50 % - was etwa 70 % der Gesamtpopulation entspricht [7, 8] - können mit Pembrolizumab nun erstmals eine adjuvante Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten.</p> <p>Insgesamt erweist sich Pembrolizumab als ein effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie.</p> <p>Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie operationalisiert als die Gabe von Placebo) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine signifikante Verringerung des Risikos für das Auftreten von Rezidiven und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten zudem signifikant weniger Patient:innen</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für die Patient:innen darstellt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Eine derartige Herabstufung des therapeutischen Nutzens durch das IQWiG in diesem Anwendungsgebiet, in dem Pembrolizumab für den Großteil der Patient:innen eine zentrale Versorgungslücke schließt, ist nicht sachgerecht und demnach unverhältnismäßig.</p> <p>Aus Sicht von MSD überwiegt der positive klinische Effekt klar gegenüber den Nebenwirkungen in dieser Placebo-kontrollierten Studie. Ein geringer Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT ist somit gerechtfertigt.</p>	
<p><i>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Pembrolizumab auf Basis der nutzenbewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 091</i></p> <p>Das IQWiG setzt die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE 091 herab, sodass maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableitbar seien.</p> <p>MSD-Position</p> <p>Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 091 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft, zudem sind die Ergebnisse der Studie vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Darüber hinaus zeigen die in der Stellungnahme adressierten spezifischen Aspekte (siehe unten)</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 11:</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, basiert auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deutlich, dass alle Bedenken hinsichtlich der Aussagesicherheit unbegründet sind.</p> <p>Entgegen der Bewertung des IQWiG, bestehen aus Sicht von MSD keinerlei Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen.</p>	<p>Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie in den Stadien IB (T2a \geq 4 cm) bis IIIA (nach UICC 7. Auflage) vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.</p> <p>Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ 5D-VAS) lässt sich für Pembrolizumab weder ein Vorteil noch ein Nachteil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ableiten.</p> <p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.</p> <p>Aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich ein bedeutsamer Nachteil für Pembrolizumab. Dem liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad \geq 3) und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugrunde. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Endpunkt Rezidive bedeutsame Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, kein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</p>

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)
S. I.32 Z. 12ff.	<p>Versionsänderung der TNM-Klassifikation nach UICC</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß der IQWiG Nutzenbewertung bestehe Unsicherheit, ob manche der in der Studie KEYNOTE 091 eingeschlossenen Patient:innen nach Reklassifizierung nach 8. Auflage UICC im Jahr 2019 aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet herausfallen würden (IIIA→IIIB). Falls mehr als 67 % der IIIA-Patient:innen zu IIIB reklassifiziert werden würden, wäre die gesamte Studie nicht mehr für die Nutzenbewertung geeignet. Als Folge der genannten Unsicherheit sieht das IQWiG die Aussagesicherheit der Studienergebnisse als eingeschränkt und gibt an, dass anhand der Studie im Rahmen der Nutzenbewertung lediglich Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden könnten. Auch im Rahmen der Bewertung des Vorgehens zur Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation wird seitens des IQWiG darauf verwiesen, dass Patient:innen im Stadium IIIB nach 8. Auflage UICC nach Ansicht des G-BA für eine Therapie mit Pembrolizumab nicht infrage kämen und somit die ermittelten Zahlen in mehreren Herleitungsschritten überschätzt seien.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position MSD:</p> <p>Wie bereits im Dossier umfassend erläutert, fand im Laufe der Studie KEYNOTE 091 eine Umklassifizierung der TNM-Klassifikation von UICC Version 7 (V7) auf die derzeit aktuelle Version 8 (V8) statt. In der Studie KEYNOTE 091 – analog zu anderen laufenden klinischen Studien – fanden Planung und Beginn der Studie bereits vor Einführung der 8. Auflage statt. Die Einschlusskriterien (und damit auch die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko gemäß Fachinformation) beziehen sich auf die 7. Auflage der UICC-Klassifikation, wie es ausführlich in der Fachinformation dargestellt ist [9]. Aus Konsistenzgründen und um die Stratifizierung wie auch die Randomisierungssequenz nicht aufzubrechen, wurde die ursprüngliche UICC V7 in der Studie KEYNOTE 091 beibehalten und konsistent auch dem Dossier zugrunde gelegt.</p> <p>Ein Vergleich von UICC V7 und V8 zeigt, dass es durch die Verwendung unterschiedlicher Versionen der TNM-Klassifikation zu einer geänderten Einstufung von NSCLC-Patient:innen kommen kann.</p> <p>Bezogen auf das Stadium III bedeutet dies in Zusammenhang mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet, dass Patient:innen mit</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7:</p> <p>1.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>Begründung:</p> <p>[...]</p> <p>Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie KEYNOTE 091 erfolgte auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Ausgehend von der aktuellen Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC ergeben sich gegenüber der 7. Auflage zum Teil Änderungen in den Stadieneinteilungen. Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen, bei 5,62 %.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumorklassifikation T3 und Lymphknotenklassifikation N2, die nach UICC Klassifikation V7 dem Stadium IIIA zugeordnet wurden, nach UICC Klassifikation V8 nun neu in Stadium IIIB klassifiziert werden. Es lässt sich feststellen, dass ihr Anteil an der durch das vorliegende Anwendungsgebiet definierten Zielpopulation mit großer Wahrscheinlichkeit sehr gering sein dürfte.</p> <p>Die Fachinformation beschreibt unter Abschnitt 5.1 klar die Selektionskriterien für Patient:innen dieses Anwendungsgebiets. Die Beschreibung umfasst zum einen die einzelnen Stadien nach TNM-Klassifikation UICC V7 und spezifiziert zum anderen detailliert die fachspezifischen, medizinischen Tumorangaben. Somit sind alle im Dossier dargestellten Patient:innen Teil des Anwendungsgebiets und folgerichtig Teil der hier zugrunde liegenden Fragestellung.</p> <p>MSD kann die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der Auswirkungen einer möglichen Umklassifizierung nicht nachvollziehen. In der Fachinformation werden im Abschnitt 5.1 explizit die Selektionskriterien in Anlehnung an die TNM-Klassifikation beschrieben, nach denen Patient:innen für eine Behandlung mit Pembrolizumab zulässig sind. Durch die explizite Abstimmung der Definition von Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KEYNOTE 091 ist die Zugehörigkeit aller Patient:innen, die diese</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt und an der Studie partizipiert haben, zum vorliegenden Anwendungsgebiet als sichergestellt anzusehen. Da die Klassifizierung nach 7. Auflage UICC in den Kriterien als maßgeblich festgelegt wurde, ist es für die Zugehörigkeit einzelner Patient:innen zum vorliegenden Anwendungsgebiet unerheblich, ob sie gemäß 8. Auflage neu in Stadium IIIB eingeordnet werden würden. Somit ergibt sich aus diesem Umstand keine Unsicherheit, die die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE 091 beeinträchtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Verschiebungen der Tumorbeschreibungen auf Basis der Neuauflage der TNM-Klassifikation von UICC V7 auf UICC V8 haben keinen Einfluss auf die Patientenpopulation in dem hier vorgelegten Anwendungsgebiet. Somit ergeben sich durch die Änderung in der TNM-Klassifikation nach UICC keine Auswirkungen auf die Aussagesicherheit.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.33 Z. 32ff.	<p>Zeitlicher Abstand zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten Platin-basierten Chemotherapie</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG kritisiert, dass entgegen der Leitlinienempfehlung der zeitliche Abstand zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten Platin-basierten Chemotherapie bei 18 % der Patient:innen der vorgelegten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 091 über 60 Tage liege. Auf Grundlage der vorgelegten Daten bliebe unklar, ob ein verzögerter Beginn der adjuvanten Chemotherapie (> 60 Tage) Einfluss auf die beobachteten Effekte habe.</p> <p>Position MSD: Dem ist anzumerken, dass es sich bei der erwähnten Leitlinienempfehlung um den Empfehlungsgrad „B“ handelt und in selbiger Leitlinie angeführt wird, dass die adjuvante Chemotherapie bei verzögertem Genesungsprozess auch bis zu 4 Monate nach Abschluss der Operation begonnen werden kann. Des weiter wird ausgeführt, „dass ein späterer Beginn der adjuvanten Chemotherapie nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden war und die Patienten auch von einer späteren Gabe der adjuvanten Chemotherapie profitierten“ [6]. Darüber hinaus</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8: <u>Limitationen der Studie KEYNOTE 091</u> In der Studie KEYNOTE 091 betrug die Zeit zwischen Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie für 18 % der Patientinnen und Patienten mehr als 60 Tage. Laut Leitlinienempfehlung³ sollte die adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen. Auf Grundlage der vorliegenden Daten bleibt unklar, ob ein verzögerter Beginn der adjuvanten Chemotherapie (> 60 Tage) Einfluss auf die beobachteten Effekte hat. [...]</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist der Anteil an Patient:innen mit einem Abstand von über 60 Tagen vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext [10].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Studie KEYNOTE 091 wurde bei 18 % der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm und 19 % im Kontrollarm erst nach mehr als 60 Tagen mit der adjuvanten Chemotherapie begonnen. Diese Zahlen liegen somit sehr nah am deutschen Versorgungsalltag. Da zusätzlich die Verteilung zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen ist, kann nicht davon ausgegangen werden, dass ein verzögerter Beginn der adjuvanten Chemotherapie (> 60 Tage) die beobachteten Effekte einseitig beeinflusst hat.</p> <p>Insgesamt stellt der geringe Anteil an Patient:innen mit einem zeitlichen Abstand zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten Platin-basierten Chemotherapie von über 60 Tagen die beobachteten Effekte nicht in Frage.</p>	<p>Referenzen:</p> <p>3 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 3.0 [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/</p>
S. I.34 Z. 4ff.	<p>Ausschluss zerebraler Metastasierungen mittels MRT- und CT-Untersuchung</p> <p>Anmerkung:</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</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>umfasst wären. Angaben zum Einsatz von CT- und MRT-Untersuchungen des Schädels lege der pU nicht vor.</p> <p>Position MSD:</p> <p>Deutsche Leitlinien bevorzugen die Durchführung eines MRT des Hirnschädels (cMRT) zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung; ein CT mit Kontrastmittel des Hirnschädels (cCT) soll bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen ein MRT durchgeführt werden [6]. Trotz dieser Empfehlung weist die S3-Leitlinie explizit darauf hin, dass die Datenlage „spärlich“ und „uneinheitlich“ ist und „systematische Untersuchungen zum Zusatznutzen der cMRT für Therapieentscheidungen fehlen“. Zusätzlich führt die S3-Leitlinie aus, dass „zum Stellenwert der MRT des Hirnschädels (cMRT) für den Ausschluss von Hirnmetastasen [...] international unterschiedliche Empfehlungen“ existieren und nennt insbesondere die englischen Leitlinienempfehlungen des NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>), welche beim NSCLC ein cMRT erst ab Stadium III empfehlen [6].</p> <p>Ähnlich kontrovers beschreibt die europäische ESMO-Leitlinie den Einsatz von MRT und CT zur Detektion von Hirnmetastasen und verweist auf die unterschiedlichen Empfehlungen internationaler Leitlinien wie NCCN und NICE [11].</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8:</p> <p><u>Limitationen der Studie KEYNOTE 091</u></p> <p>[...]</p> <p>Angaben zum Anteil von Magnetresonanztomografie (MRT) und/oder Computertomografie (CT)-Untersuchungen des Schädels zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung liegen nicht vor.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Desweiteren gilt es generell die Qualität eines cCTs bei der Diagnose von Hirnmetastasen zu beachten. Studien zeigen, dass Hirnmetastasen sicher durch ein cCT diagnostiziert werden können. Durch ein cMRT lassen sich lediglich bei ca. 5 % der Patient:innen im Stadium III, bei denen keine Hirnmetastasen im cCT festgestellt wurden, doch solche Läsionen feststellen. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patient:innen können somit durch ein cCT sicher Hirnmetastasen ausgeschlossen werden [12, 13].</p> <p>Ergänzend zeigen auch die Auswertungen des CRISP-Registers, dass im deutschen Versorgungsalltag die Empfehlungen für die Durchführung eines cMRT nicht einheitlich umgesetzt werden. So erhalten ca. 50 % der Patient:innen in den Stadien I bis III ein cMRT und ca. 10 % ein cCT des Hirnschädels. Es bleibt ferner unklar, ob die verbleibenden knapp 40 % Patient:innen überhaupt keine Bildgebung des Schädels erhalten [14].</p> <p>In der Studie KEYNOTE 091 wird im Handbuch für die bildgebenden Verfahren, welches Teil des Protokolls ist, eine stufenweise Herangehensweise an die Bildgebung des Hirnschädels klar definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stufe: MRT des Hirnschädels (cMRT) mit IV Gadolinium <ol style="list-style-type: none"> A. (nur falls #1 medizinisch kontraindiziert ist weiter zu #2) 	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Stufe: CT des Hirnschädels (cCT) mit IV Kontrastmittel B. (nur falls #2 medizinisch kontraindiziert ist weiter zu #3)</p> <p>3. Stufe: MRT des Hirnschädels (cMRT) ohne IV Gadolinium C. (nur falls #3 medizinisch kontraindiziert ist weiter zu #4)</p> <p>4. Stufe: CT des Hirnschädels (cCT) ohne IV Kontrastmittel</p> <p>Somit entspricht die Vorgehensweise bei der Bildgebung des Hirnschädels in der Studie KEYNOTE 091 der Vorgehensweise, die in den deutschen Leitlinien beschrieben und empfohlen wird.</p> <p>Bei Patient:innen der Studie KEYNOTE 091 wurde vor Einschluss mindestens eine Bildgebung des Schädels durchgeführt. Ein cMRT scheint grundsätzlich gegenüber der cCT bei der Detektion von asymptomatischen Hirnmetastasen überlegen zu sein, dennoch können Kontraindikationen gegen ein cMRT vorliegen und auch durch das cCT lassen sich Hirnmetastasen detektieren. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass bei den Patient:innen in der Studie KEYNOTE 091 Hirnmetastasen zuverlässig ausgeschlossen wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Vorgehensweise bei der Bildgebung des Hirnschädels in der Studie KEYNOTE 091 entspricht den deutschen Leitlinien und</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Versorgungskontext. Zusätzlich hat der mögliche Einsatz eines cCT als alternative Bildgebung zu einem cMRT bei Einschluss in die Studie KEYNOTE 091 keinen relevanten Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse.	
S. I.36 Z. 3ff.	<p>Adäquate Folgetherapien im Kontext des Endpunkts Gesamtüberleben Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht interpretierbar seien. Dies wird darin begründet, dass die verabreichten Folgetherapien unzureichend seien.</p> <p>Position MSD: MSD stimmt zu, dass ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten Folgetherapien beeinflusst wird. Aus diesem Grund wurde in Modul 4 jeweils die erste Folgetherapie der Patient:innen getrennt nach Studienarm dargestellt. Zur Einordnung dieser Ergebnisse ist anzumerken,</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> <u>Mortalität</u> In der Studie KEYNOTE 091 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert. Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass es sich bei den Patient:innen um ein heterogenes Patientenkollektiv handelt und für diese demnach verschiedene Folgetherapien als adäquat angesehen werden können. Die Therapieentscheidung ist abhängig von vielen Faktoren, unter anderem von der Art und Lokalisation des Rezidivs. In der Studie KEYNOTE 091 waren nach Wiederauftreten der Erkrankung Folgetherapien ohne Einschränkungen erlaubt. Beispielsweise kommt bei lokoregionalen Rezidiven häufig eine Chemoradiotherapie/reine Radiotherapie oder Resektion zum Einsatz und somit spielt in diesem Falle die alleinige Systemtherapie (inkl. Immuncheckpoint-Inhibitoren) eine untergeordnete Rolle [15]. Entscheidend ist es daher, dass die Patient:innen generell eine Folgetherapie erhalten haben. Insgesamt erhielten im Pembrolizumab-Arm 72 % der Patient:innen mit Rezidiv eine Folgetherapie, im Placebo-Arm waren es 80 % (siehe Tabelle 1). Diese Anteile werden als adäquat angesehen. Beobachtendes Abwarten, Lost-to-follow-up, Versterben der Patient:innen, Patientenentscheidung oder dass die Folgetherapie noch nicht begonnen wurde, können mögliche Gründe für die verbleibenden 20 % sein.</p>	<p>Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichem Rezidiv-Profil, wodurch diverse Folgetherapien als adäquat angesehen werden können. Der Anteil an Patient:innen mit Rezidiv, der insgesamt eine Folgetherapie erhalten hat, erscheint angemessen.</p>	
S. II.12 Z. 23ff	<p>Patientenzahlen: Anteil Stadium IIIB</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Außerdem berücksichtigt der pU im Rahmen der Obergrenze Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB nach UICC, 8. Auflage (8,32 % [9]). Mit Bezug auf diese Patientinnen und Patienten geht der G-BA jedoch davon aus, dass für sie eine Therapie mit Pembrolizumab nicht infrage kommt. Aus diesem Grund führt die Berücksichtigung des Stadiums IIIB (in diesem und den folgenden Schritten) zu einer Überschätzung, wie der pU ebenfalls anmerkt.“</i></p> <p><u>Position MSD:</u></p> <p>Wie bereits in den allgemeinen Anmerkungen erläutert, ist MSD der Ansicht, dass es für die Zugehörigkeit einzelner Patient:innen zum vorliegenden Anwendungsgebiet unerheblich ist, ob sie</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 12:</p> <p>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemäß 8. Auflage UICC neu in Stadium IIIB eingeordnet werden würden. Maßgeblich ist die Klassifizierung nach der 7. Auflage UICC – und hier gibt es innerhalb Stadium IIIA einen kleinen Anteil an Patient:innen, die nach 8. Auflage zu Stadium IIIB gehören (T3-N2 nach T- und N-Deskriptor). Diese sind aber, wie auch bereits im Dossier verdeutlicht, dennoch vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Die vom IQWiG zitierte Anmerkung zur Überschätzung im Modul 3A des eingereichten Dossiers bezieht sich darauf, dass im erwähnten Berechnungsschritt mangels weiterer Aufschlüsselung der Zahlen in der verwendeten Quelle der <u>gesamte</u> Anteil an Patient:innen im Stadium IIIB herangezogen werden musste, dieser aber größtenteils auch Patient:innen mit beinhaltet, die auch nach 7. Auflage UICC in Stadium IIIB klassifiziert worden wären und somit tatsächlich nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die in den Schritten 3-6 im Modul 3A des eingereichten Dossiers unter Einschluss von Patient:innen des Stadiums IIIB als Obergrenze der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet genannte Zahl ist in unbekanntem Ausmaß überschätzt. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass die herangezogenen Quellen zum Stadium IIIB nach 8. Auflage UICC einen unbekanntem Anteil an Patient:innen enthält, die nicht vom</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden als Grundlage größtenteils die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vorgelegten Angaben zu den Patientenzahlen sind jedoch unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe dafür sind der Mehrfachabzug von Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie und ein unterschätzter Anteil für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter 13 Chemotherapie. Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen, werden für die vorliegende Berechnung die relevanten Herleitungsschritte der Beschlüsse zu Atezolizumab (Beschluss vom 05.01.2023)⁴ und zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024)⁵ berücksichtigt.</p> <p>Für die Inzidenz des Lungenkarzinoms wird die vom pharmazeutischen Unternehmer für das Jahr 2024 prognostizierte Anzahl von 60 076 Patientinnen und Patienten herangezogen.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anwendungsgebiet umfasst sind. Weiterhin vom Anwendungsgebiet umfasst sind Patient:innen mit einem T3N2 Tumor.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 bis 83,6 % (44 216 bis 50 224). 2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird hinsichtlich der Stadien IIA (1,87 %), IIB (6,88 %) bis IIIA (11,31 %) gemäß UICC 8. Auflage unterteilt⁶. Es wird davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten im Stadium IB (T= 4) nach UICC 8 nur eine geringe Anzahl ausmachen und werden daher nicht berücksichtigt. Somit ergibt sich eine Spanne von 8 870 bis 10 075. 3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion liegt im Stadium IIA bei 69,35 % (573 bis 651), im Stadium IIB bei 66,98 % (2 038 bis 2 314) und im Stadium IIIA bei 49,1 % (2 456 bis 2 790). Davon erhalten im Stadium IIA 98,34 % (564 bis 641), im Stadium IIB 98,34 % (2

		<p>004 bis 2 276) und im Stadium IIIA 91,79 % (2 255 bis 2 561) eine vollständige Resektion (4 822 bis 5 478)⁶.</p> <p>4. Eine adjuvante Chemotherapie erhalten 63,1 % bis 66,2 % der resezierten Patientinnen und Patienten (3 043 bis 3 626).</p> <p>5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich 2 687 bis 3 202 Patientinnen und Patienten.</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> <p>Referenzen:</p> <p>4 Nutzenbewertungsverfahren D-828 Atezolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/</p> <p>5 Nutzenbewertungsverfahren D-1058 Pembrolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/</p> <p>6 Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren (Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021). 2023</p>
<p>S. II.14 Z. 4ff</p>	<p>Patientenzahlen: Anteil Platin-haltige Chemotherapie</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Der vom pU veranschlagte Anteilswert (31,06 %) basierend auf den Angaben des Jahresberichts 2023 der DKG [9] bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA1/2, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten. Es bleibt unklar, inwieweit sich ein höherer Anteilswert bei zusätzlicher Berücksichtigung einer carboplatinhaltigen Chemotherapie ergibt.</i></p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Außerdem liegen weitere Hinweise darauf vor, dass der Anteil einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie höher liegen könnte als vom pU angesetzt. In einem früheren Verfahren zu Atezolizumab aus dem Jahr 2022 (zugehöriger Beschluss Anfang des Jahres 2023) in einem ähnlichen Anwendungsgebiet wurde für den Anteil einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie nach vollständiger Resektion bei Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko von einer Spanne von 63,1 % bis 66,2 % ausgegangen [14-16]. Des Weiteren lassen sich der vom pU vorgelegten Auswertung des CRISP-Registers [10] (siehe Schritt 5) Angaben entnehmen. Von 837 Patientinnen und Patienten mit UICC-Stadium, 8. Auflage IIA bis IIIA (IIA: 82, IIB: 321, IIIA: 434), bei denen zunächst eine Operation stattgefunden hat, erhielten der Auswertung zufolge 581 (IIA: 59, IIB: 241, IIIA: 281) eine adjuvante Chemotherapie. Über diese 3 Stadien hinweg entspricht dies einem Anteil in Höhe von ca. 69 % (IIA: ca. 72 %, IIB: ca. 75 %, IIIA: ca. 65 %). Auch wenn der Auswertung nicht zu entnehmen ist, ob es sich bei diesen Fällen um vollständige Resektionen handelt, liefert die Analyse einen zusätzlichen Hinweis, dass der Anteilswert für diesen Schritt höher liegen könnte als vom pU angenommen.“</i></p> <p><u>Position MSD:</u></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 12:</p> <p>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MSD ist sich bewusst, dass sich durch den Fokus auf cisplatinhaltige Chemotherapien eine Unterschätzung ergibt, weist aber darauf hin, dass die Identifizierung von belastbaren Angaben zum Anteil von Carboplatin schwierig ist. Im Jahresbericht der DKG, aus dem die im Dossier herangezogenen Zahlen zum Anteil cisplatinhaltiger Chemotherapie stammen, wird angegeben, dass lediglich zwei der eingeschlossenen zertifizierten Zentren bevorzugt eine Carboplatin-basierte Therapie durchführen würden. Konkrete Zahlen zum Anteil von Carboplatin werden nicht berichtet. Die Quellen, die in dem vom IQWiG genannten früheren Bewertungsverfahren herangezogen wurden, beziehen sich in beiden Fällen auf bereits länger zurückliegende Zeiträume (2009-2011 bzw. 2007-2013) und stammen im Falle der Untergrenze nur zum Teil und im Falle der Obergrenze gänzlich nicht aus dem deutschen Versorgungskontext. Eine einfache Übertragung dieser Anteilswerte auf die aktuelle Versorgung in Deutschland ist somit mit Vorsicht zu betrachten – selbst, wenn man außer Acht lässt, dass es sich bei dem Anwendungsgebiet im betreffenden Bewertungsverfahren, wie durch das IQWiG genannt, lediglich um ein ähnliches und nicht um das identische zum vorliegenden Verfahren handelt. Wie vom IQWiG bereits angemerkt, lassen sich auch die Zahlen zur adjuvanten Chemotherapie aus dem CRISP-Register nicht als optimale Quelle für diesen</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden als Grundlage größtenteils die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vorgelegten Angaben zu den Patientenzahlen sind jedoch unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe dafür sind der Mehrfachabzug von Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie und ein unterschätzter Anteil für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter 13 Chemotherapie. Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen, werden für die vorliegende Berechnung die relevanten Herleitungsschritte der Beschlüsse zu Atezolizumab (Beschluss vom 05.01.2023)⁴ und zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024)⁵ berücksichtigt.</p> <p>Für die Inzidenz des Lungenkarzinoms wird die vom pharmazeutischen Unternehmer für das Jahr 2024 prognostizierte Anzahl von 60 076 Patientinnen und Patienten herangezogen.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berechnungsschritt direkt verwenden, da unklar bleibt, „ob es sich bei diesen Fällen um vollständige Resektionen handelt“. Diese Zahlen enthalten zudem einen unbekanntem Anteil an vor der Operation neoadjuvant vorbehandelten Patient:innen und sind somit im vorliegenden Anwendungsgebiet als Überschätzung einzustufen. Die einzigen in der Größenordnung plausibel erscheinenden Angaben zu den Anteilen finden sich in der Dokumentation zur Ermittlung der zVT im Bewertungsverfahren zu Nivolumab zur neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC (im Abschnitt zur 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): hier fassen die Stellungnehmenden, allerdings ohne Quellen für diese Aussage zu benennen, zusammen, dass derzeit in DKG-zertifizierten Zentren nicht mehr als 28 % der R0-resezierten Patient:innen eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten und weitere etwa 20 % der Patient:innen eine Carboplatin-haltige adjuvante Chemotherapie. Das wären zusammengerechnet 48 %. Alternativ könnte man die genannten 20 % auch zu den im Dossier ermittelten 31,06 % aus dem aktuellen DKG-Report zählen und käme damit auf 51,06 %.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 bis 83,6 % (44 216 bis 50 224). 2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird hinsichtlich der Stadien IIA (1,87 %), IIB (6,88 %) bis IIIA (11,31 %) gemäß UICC 8. Auflage unterteilt⁶. Es wird davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten im Stadium IB (T= 4) nach UICC 8 nur eine geringe Anzahl ausmachen und werden daher nicht berücksichtigt. Somit ergibt sich eine Spanne von 8 870 bis 10 075. 3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion liegt im Stadium IIA bei 69,35 % (573 bis 651), im Stadium IIB bei 66,98 % (2 038 bis 2 314) und im Stadium IIIA bei 49,1 % (2 456 bis 2 790). Davon erhalten im Stadium IIA 98,34 % (564 bis 641), im Stadium IIB 98,34 % (2

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>Anstelle der im Dossier rein für den Anteil Cisplatin-haltiger Chemotherapie veranschlagten 31,06 % erscheint es MSD als die realistischste Näherung an die tatsächlichen Verhältnisse in Deutschland, alternativ die im Rahmen der 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 bei der Ermittlung der zVT im Bewertungsverfahren zu Nivolumab zur neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC genannten 48 % bzw. 51,06 % in der Obergrenze heranzuziehen. Daraus würde eine Spanne von 1.292-2.633 (bzw. 1.292-2.801) Patient:innen und von 1.134-2.310 (bzw. 1.134-2.458) GKV-Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet resultieren [16].</p>	<p>004 bis 2 276) und im Stadium IIIA 91,79 % (2 255 bis 2 561) eine vollständige Resektion (4 822 bis 5 478)⁶.</p> <p>4. Eine adjuvante Chemotherapie erhalten 63,1 % bis 66,2 % der resezierten Patientinnen und Patienten (3 043 bis 3 626).</p> <p>5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich 2 687 bis 3 202 Patientinnen und Patienten.</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> <p>Referenzen:</p> <p>4 Nutzenbewertungsverfahren D-828 Atezolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/</p> <p>5 Nutzenbewertungsverfahren D-1058 Pembrolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		6 Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren (Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021). 2023
S. II.12 Z. 35ff	<p>Patientenzahlen: Sonstige Kritikpunkte</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Allerdings ist fraglich, inwiefern die Anteilswerte aus den anschließenden Schritten 6 bis 9 auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 übertragbar sind, die zuvor keine neoadjuvante Vorbehandlung erhalten haben. Es ist insbesondere für den Anteil aus Schritt 9 (Anteil mit platinbasierter adjuvanter Chemotherapie nach R0-Resektion) davon auszugehen, dass dieser sich in Abhängigkeit davon unterscheidet, ob eine neoadjuvante Chemotherapie stattgefunden hat. [...]</i></p> <p><i>Es ist darauf hinzuweisen, dass durch das Vorgehen des pU vermutlich Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie mehrfach abgezogen werden. Dies ist durch die folgenden Aspekte bedingt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Schritt 3: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren, die im Fall einer Resezierbarkeit in der Regel neoadjuvant behandelt werden [13]</i> 	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Schritt 5: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie</i> ▪ <i>Schritt 9: Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Therapie auf Grundlage eines Anteils aus dem DKG-Bericht [9], der davon mitbeeinflusst wird, dass Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie im Nenner enthalten sind</i> <p><i>Es bleibt ferner unklar, wie sich der Anteil mit bereits erfolgter neoadjuvanter Therapie dadurch verändert, dass mittlerweile auch neoadjuvante Immunchemotherapien empfohlen werden [13]. Dazu liegen in den vom pU herangezogenen Daten noch keine Angaben vor.“</i></p> <p><u>Position MSD:</u> Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. MSD stimmt zu, dass sich durch die genannten Aspekte Unsicherheiten hinsichtlich der ermittelten Anteilzahlen ergeben, weist jedoch darauf hin, dass für keinen davon Quellen identifiziert werden konnten, die eine Ermittlung von Schätzzahlen mit höherer Sicherheit ermöglichen würden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 12:</p> <p>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden als Grundlage größtenteils die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vorgelegten Angaben zu den Patientenzahlen sind jedoch unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe dafür sind der Mehrfachabzug von Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapie und ein unterschätzter Anteil für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter 13 Chemotherapie. Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu ermöglichen, werden für die vorliegende Berechnung die relevanten Herleitungsschritte der Beschlüsse zu Atezolizumab (Beschluss vom 05.01.2023)⁴ und zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024)⁵ berücksichtigt.</p> <p>Für die Inzidenz des Lungenkarzinoms wird die vom pharmazeutischen Unternehmer für das Jahr 2024 prognostizierte Anzahl von 60 076 Patientinnen und Patienten herangezogen.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 bis 83,6 % (44 216 bis 50 224). 2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird hinsichtlich der Stadien IIA (1,87 %), IIB (6,88 %) bis IIIA (11,31 %) gemäß UICC 8. Auflage unterteilt⁶. Es wird davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten im Stadium IB (T= 4) nach UICC 8

		<p>nur eine geringe Anzahl ausmachen und werden daher nicht berücksichtigt. Somit ergibt sich eine Spanne von 8 870 bis 10 075.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion liegt im Stadium IIA bei 69,35 % (573 bis 651), im Stadium IIB bei 66,98 % (2 038 bis 2 314) und im Stadium IIIA bei 49,1 % (2 456 bis 2 790). Davon erhalten im Stadium IIA 98,34 % (564 bis 641), im Stadium IIB 98,34 % (2 004 bis 2 276) und im Stadium IIIA 91,79 % (2 255 bis 2 561) eine vollständige Resektion (4 822 bis 5 478)⁶. 4. Eine adjuvante Chemotherapie erhalten 63,1 % bis 66,2 % der resezierten Patientinnen und Patienten (3 043 bis 3 626). 5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich 2 687 bis 3 202 Patientinnen und Patienten. <p>Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p> <p>Referenzen:</p> <p>4 Nutzenbewertungsverfahren D-828 Atezolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/</p> <p>5 Nutzenbewertungsverfahren D-1058 Pembrolizumab; www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/</p> <p>6 Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren (Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021). 2023</p>
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Frank Griesinger, G.A., Annalen Bleckmann, Wilfried Eberhardt, Martin Eichhorn, Martin Früh, Oliver Gautschi, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, Rudolf Maria Huber, Klaus Kraywinkel, Sonja Loges, Christoph Pöttgen, Martin Reck, Niels Reinmuth, Martin Sebastian, Jan Michael Siehl, Cornelius Waller, Jürgen Wolf, Bernhard Wörmann. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2022. 2022
2. Spiro Stephen G, G.M.K., Colice Gene L,. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes* ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition. CHEST, Diagnosis and management of lung cancer: ACCP Guidelines; Supplement, 2007. 132(3).
3. Kenny PM, K.M., Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, and F.M. McLean JM, and McCaughan BC,. Quality of Life and Survival in the 2 Years After Surgery for Non–Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(2).
4. West Howard, H.X., Chirovsky Diana, Walker Mark S, Wang Yuexi, Kaushiva Alpana, Tepsick Jon, Samkari Ayman,. Clinical and economic impact of recurrence in early-stage non-small-cell lung cancer following complete resection. Future Oncology, 2023. 19:20: p. 1415-1427.
5. Cai Beilei, F.N., Boy Marley, Spira Alexander. Clinical outcomes and resource utilization after surgical resection with curative intent among patients with non-smallcell lung cancer treated with adjuvant therapies in a community oncology setting: Areal-world retrospective observational study. Thoracic Cancer, 2021. 12: p. 2055-2064.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0. AWMFRegisternummer: 020/007OL – März 2024. 2024
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 \geq 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie). 2023
8. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pembrolizumab (KEYTRUDA) Modul 4A Adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie. 2024
9. MSD Sharp & Dohme GmbH. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juli 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2023
11. Postmus PE, K.K., Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S,. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2017. 28(iv1-iv21).

12. Schoenmaekers J, H.P., Bootsma G, Westenend M, de Boij M, Schreurs W, Houben R, De Ruyscher D, Dingemans AM, Hendriks LEL. 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*, 2019. 115: p. 88-96.
13. Hendriks LE, B.G., de Ruyscher DK, Scheppers NA, Hofman PA, Brans BT, Dingemans AM. . 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*, 2013. 80(3): p. 293-7.
14. AIO Studien GmbH, I. Interim report 5 - 2023; CRISP - Satellite NSCLC Stage I-III in Germany, Database cut: 30 June 2023. 2023
15. National Comprehensive Cancer Network: Gregory J Riely, D.E.W., Dara L. Aisner, Wallace Akerley, Jessica R. Bauman, Ankit Bharat, Debora S. Bruno, Joe Y Chang, Lucian R Chirieac, Malcolm DeCamp, Aakash P Desai, Thomas J. Dilling, Jonathan Dowell, Gregory A. Durm, Scott Gettinger, Travis E Grotz, Matthew A Gubens, Aditya Juloori, Rudy P Lackner, Michael Lanuti, Jules Lin, Billy W Loo, Christine M Lovly, Fabien Maldonado, Erminia Massarelli, Daniel Morgensztern, Trey C Mullkin, Thomas Ng, Dawn Owen, Dwight H Owen, Sandip P Patel, Tejas Patil, Patricio M Polanco, Jonathan Riess, Theresa A Shapiro, Aditi P Singh, James Stevenson, Alda Tam, Tawee Tanvetyanon, Jane Yanagawa, Stephen C Yang, Edwin Yau. *NCCN Guidelines Version 7.2024 Non-Small Cell Lung Cancer*. 2024

Anhang

Tabelle 1: Patient:innen mit mindestens einer Folgetherapie nach lokoregionalem Progress / Rezidiv oder Fernmetastasierung der Studie KEYNOTE 091

Study: KEYNOTE 091^a	Pembrolizumab (N^b = 190)	Placebo (N^b = 240)
1 st subsequent treatment	136 (71.6)	192 (80.0)
After DM	76 (55.9)	105 (54.7)
After LR	60 (44.1)	87 (45.3)

a: Database Cutoff Date: 24JAN2023
b: Number of participants: intention-to-treat population with Adjuvant Chemotherapy and LR or DM
DM: Distant Metastasis; LR: Locoregional Recurrence

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	07.08.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab – Keytruda® <i>2024-05-01-D-1058</i>
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 01.08.2024 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 Pembrolizumab im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Pembrolizumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. (Europäische Kommission, 2024b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden 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>Marktzulassung für die Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (Europäische Kommission, 2024a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (Europäische Kommission, 2024c) erhalten.</p> <p>Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Pembrolizumab.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 Boehringer 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 werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>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 werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Boehringer 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 Boehringer stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>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 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. (2024a). Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 6, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Europäische Kommission. (2024b). Keytruda - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Retrieved August 6, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Europäische Kommission. (2024c). Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 6, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_de.pdf
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024). Pembrolizumab (NSCLC). Retrieved August 7, 2024, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7660/2024-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-1058.pdf

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH

Datum	14. August 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda® Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1058 MSD Sharp & Dohme GmbH Adjuvante Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie
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><i>Disclaimer:</i> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Am 1. August 2024 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 Pembrolizumab (Keytruda®)(1).</p> <p>Keytruda® ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen (2).</p> <p>Grundlage ist die Studie KEYNOTE-091.</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) zur Behandlung des NSCLC in Deutschland und nimmt folgend Stellung zu der Nutzenbewertung von Pembrolizumab.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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)
S 1.8 Tabelle 2	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet benennt der G-BA als Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) lediglich das Beobachtende Abwarten für das gesamte Anwendungsgebiet (AWG) von Pembrolizumab.</p> <p>Laut Informationen zu den Kriterien der ZVT auf der Seite des G-BA wurde die ZVT im November 2023 bestimmt. Im Zuge der ZVT-Festlegung wurde von der AKdÄ sowie den Fachgesellschaften (DGHO, DGP, AIO und POA) Atezolizumab für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und von den Fachgesellschaften zusätzlich Osimertinib nach adjuvanter Chemotherapie für Patienten mit EGFR-Mutationen als Behandlungsstandard genannt (3).</p> <p>Atezolizumab und Osimertinib sind seit Juni 2022 bzw. Mai 2021 zugelassen. Sie werden in der S3-Leitlinie jeweils mit dem Empfehlungsgrad A empfohlen und der G-BA beschloss jeweils einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen (4–6).</p> <p>Im gleichzeitig laufenden Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab für die neoadjuvante/adjuvante Behandlung des NSCLC (Vorgangsnummer: 2024-05-01-D-1059) wurde die ZVT zu</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.: <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV</u></p> <p>[...]</p> <p>Zu 4.</p> <p>[...]</p> <p>Für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es die zugelassenen Wirkstoffe Atezolizumab und Osimertinib.</p> <p>Diese Wirkstoffe werden auch in den Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIA nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie benannt.</p> <p>Demnach kann entsprechend der S3-Leitlinienempfehlung für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion</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>Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens abweichend von der G-BA Beratung im Jahr 2022 kurzfristig für die Teilpopulation der Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ geändert. Der erst im Juni 2023 zur neoadjuvanten Behandlung zugelassene Wirkstoff Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie wurde als alleinige ZVT für die neoadjuvante Behandlungsphase benannt (7). Auch hier besteht eine Empfehlung für den Einsatz von Nivolumab in der S3-Leitlinie und es wurde ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen vergeben (4, 8).</p> <p>Aus den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) in Modul 3 des Nutzendossiers von Pembrolizumab für die adjuvante Behandlung des NSCLC geht hervor, dass der G-BA Atezolizumab und Osimertinib nicht als ZVT benennt, da der Stellenwert dieser Wirkstoffe nicht abschließend geklärt sei, und er auf die ausstehenden Bewertungsverfahren beider Wirkstoffe verweist (9).</p> <p>Im Gegensatz dazu wurde im Nutzenbewertungsverfahren von Axicabtagen-Ciloleucel (Vorgangsnummer: 2023-07-01-D-953) Tisagenlecleucel als ZVT für Patienten mit DLBCL trotz eines noch laufenden Entfristungsverfahrens benannt (10, 11).</p> <p>Insgesamt erscheint das Vorgehen des G-BA bei der Benennung der ZVT aus Sicht von Roche für den pU schwerlich antizipierbar, zu kurzfristig und uneinheitlich.</p>	<p>Osimertinib im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Osimertinib wurde für Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet waren, gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16.12.2021). Der Beschluss war bis zum 1. Juli 2024 befristet. Der Wirkstoff Osimertinib befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.</p> <p>Der Wirkstoff Atezolizumab stellt eine weitere Behandlungsoption in der adjuvanten Therapie des NSCLC dar. Atezolizumab als Monotherapie ist nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und bei denen kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC vorliegt, zugelassen.</p> <p>Entsprechend der S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und R0-Resektion nach adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.</p> <p>Auch in ihrer schriftlichen Äußerung empfehlen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die AkdÄ Atezolizumab (bei</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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Im Verfahren von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des NSCLC (KEYNOTE-091) wurde die Stimme der Fachgesellschaft bei der ZVT Benennung nicht ausreichend berücksichtigt. Eine Änderung der ZVT auf Basis der Stellungnahme der Fachgesellschaften zum Zeitpunkt der damaligen Beratung hätte dem pU ausreichend Zeit gegeben, sich auf eine ZVT-Änderung einzustellen. • Der Umgang des G-BA mit Wirkstoffen vor Ablauf eines Entfristungsverfahrens ist uneinheitlich. • Im Verfahren von Pembrolizumab zur neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung des NSCLC (KEYNOTE-671) kam es zu einer kurzfristigen Änderung der ZVT mit Verfahrensbeginn, so dass der pU in diesem Fall keine Chance hatte geeignete Daten für die Nutzenbewertung vorzulegen. 	<p>einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und Ausschluss einer EGFR- oder ALK-Alteration, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie) bzw. Osimertinib (bei EGFR-Mutation del19 oder L858R, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie).</p> <p>In der Nutzenbewertung von Atezolizumab wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt (Beschluss vom 5. Januar 2023). Der Beschluss war bis zum 1. Oktober 2024 befristet. Der Wirkstoff Atezolizumab befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz zu Osimertinib und Atezolizumab und insbesondere unter Berücksichtigung, dass sowohl für Atezolizumab als auch Osimertinib weitere klinische Daten bewertet werden, ist der Stellenwert dieser Wirkstoffe nicht abschließend beurteilbar. Für Patientinnen und Patienten, die keine Mutation im EGF-Rezeptor oder eine PD-L1- Expression $< 50\%$ haben, besteht keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung.</p> <p>In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine höhere Transparenz bei der Benennung der ZVT, insbesondere in Bezug auf die angelegten Kriterien, wie zum Beispiel den Einfluss einer laufenden Entfristung und ein nachvollziehbares und einheitliches Vorgehen für eine bessere Planbarkeit ist wünschenswert.</p> <p>Die Einbindung der Fachgesellschaften und die Berücksichtigung deren Meinung ist aus Sicht von Roche bei der Benennung der ZVT essentiell, damit die ZVT den deutschen Versorgungsstandard adäquat widerspiegelt.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB (T\geq 4cm) bis IIIA nach der 8. Auflage UICC/AJCC (Union for International Cancer Control / American Joint Committee of Cancer) bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>
S I.36 ff	<p>Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Kontext von Folgetherapien</p> <p>Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben können laut IQWiG weder für den vorgelegten noch für alle zukünftigen Datenschnitte interpretiert werden. Dies begründet das IQWiG folgendermaßen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE-091 verabreichten systemischen Folgetherapien würden laut IQWiG dem aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend abbilden. Zu dieser Schlussfolgerung kommt das IQWiG, da nicht nahezu alle Patienten eine leitliniengerechte Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit 	

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>Chemotherapie für die Behandlung ihres Rezidivs erhalten haben. Laut IQWiG seien dazu maßgeblich die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des NSCLC zu berücksichtigen.</p> <p>2. Laut IQWiG sei ferner die zu beantwortende Fragestellung, ob das Gesamtüberleben verbessert werde, wenn als krankheitsfrei geltende Patienten die Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor adjuvant erhalten, anstatt dass wie bisher eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie erst nach dem Auftreten eines Rezidivs eingesetzt wird. Diese Fragestellung könne laut IQWiG aufgrund unzureichender Folgetherapien nicht beantwortet werden.</p> <p>3. Zudem sei unsicher, ob im Rahmen der Studie eine Testung auf die in den Leitlinien empfohlenen molekularen Marker erfolgt sei und somit, ob Patienten im fortgeschrittenen Stadium als Folgetherapie passende molekular-stratifizierte Therapien angeboten bekommen hätten.</p> <p>Die Sichtweise des IQWiG ist nicht sachgerecht und lässt einige essentielle Punkte unberücksichtigt. Diese werden im Folgenden dargelegt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> <u>Mortalität</u></p>

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>1. Patienten mit Rezidiv nach einer adjuvanten Behandlung sind ein heterogenes Kollektiv. Eine Vielzahl von Faktoren beeinflussen die Art der Folgetherapie: Einige Patienten befinden sich trotz Rezidiv weiterhin in einer kurativen Situation, für andere besteht beispielsweise aufgrund eines zu kurzen behandlungsfreien Intervalls keine Indikation für eine Erstlinienbehandlung nach Leitlinien. Bei Fernrezidiven hat neben der systemischen Therapie auch eine Bestrahlung von z.B. isolierten Hirnmetastasen oder Knochenmetastasen ihren Stellenwert. Bei einigen Patienten verändert sich der PD-L1-Status zwischen initialer Diagnose und Rezidiv. Das Patientenkollektiv nach einem Rezidiv ist demnach nicht deckungsgleich mit der Situation eines primär metastasierten NSCLC-Patienten, auf welche Therapieempfehlungen das IQWiG maßgeblich in dieser Situation verweist. Die Art der Folgetherapie wird vom behandelnden Arzt zusammen mit dem Patienten in Abhängigkeit des Rezidivmusters, der jeweiligen Tumorausbreitung und der individuellen Situation des Patienten bestimmt. Eine regelhaft einheitliche Behandlung dieses Patientenkollektivs nach Leitlinien für das</p>	<p>In der Studie KEYNOTE 091 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.</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>fortgeschrittene und metastasierte NSCLC ist entgegen der Sichtweise des IQWiG nicht zu erwarten.</p> <p>2. Wie das IQWiG selbst auf Seite I.8 schreibt ist das Ziel des vorliegenden Berichts die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als ZVT zur adjuvanten Behandlung bei Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Der pU kann die zusätzlich vom IQWiG aufgemachte Fragestellung, ob die Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor in der adjuvanten Therapiesituation einem Einsatz im fortgeschrittenen Stadium vorzuziehen sei, nicht beantworten, da dies nicht Ziel der Studie KEYNOTE-091 war und nicht, wie das IQWiG darlegt, weil die Folgetherapien unzureichend waren. Die Fragestellung ist für die Nutzenbewertung nicht von Relevanz.</p> <p>3. Die Studie KEYNOTE-091 untersucht die adjuvante Behandlung von Pembrolizumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten. Die molekulare Testung und die Gabe von Folgetherapien kann nicht durch das Studienprotokoll festgelegt werden. Die weitere Diagnostik</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>und Behandlung nach Rezidiv basiert auf der Entscheidung der Prüfarzte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Patientenindividuelle Faktoren sind bei der Betrachtung der Folgetherapien stärker zu berücksichtigen. Die Einordnung durch die Fachgesellschaften ist hierbei aus Sicht von Roche essentiell.</p> <p>Die Fragestellung der Nutzenbewertung muss berücksichtigt werden. Es darf nicht erwartet werden, dass der pU mit der vorgelegten Evidenz darüberhinausgehende neue Fragestellungen beantwortet. Diese Fragestellungen dürfen die Beurteilung zum Zusatznutzen nicht beeinflussen.</p> <p>Für die Interpretation des Gesamtüberlebens sind auch aus Sicht von Roche Folgetherapien relevant. Möglicherweise unzureichende Folgetherapien sollten im Kontext der Aussagesicherheit, wie in einigen vorherigen Verfahren geschehen (12, 13), diskutiert werden. Eine Herabstufung des Zusatznutzens bzw. eine Nicht-Berücksichtigung des Endpunktes Gesamtüberlebens ist nicht sachgemäß.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, auf welcher Informationsbasis das IQWiG bereits zum jetzigen Zeitpunkt ohne Kenntnis der Daten eine Aussage zur Nicht-Interpretierbarkeit von möglichen zukünftigen Datenschnitten treffen kann. Das Vorgehen ist nicht sachgerecht</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)
	und kann aus Sicht von Roche auf der jetzigen Datenlage nicht festgestellt werden und ist damit offen zu halten.	
S. I. 32	<p>Tumorstadieneinteilung erfolgte nach der 7. Auflage der UICC-Klassifikation</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird angeführt, dass aufgrund der Verschiebungen in der Stadieneinteilung durch die neue Auflage der Union Internationale Contre le Cancer (UICC)-Klassifikation einige Patienten der vorgelegten Teilpopulation das Stadium IIIB aufweisen. Diese Patienten kämen laut G-BA nicht für eine Therapie mit Pembrolizumab infrage und seien nicht innerhalb der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>Laut Fachinformation sind Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und adjuvanter platinbasierter Chemotherapie, welche eine Patientenpopulation mit einer Erkrankung des Stadiums II – IIIB (N2) gemäß der 8. Auflage der UICC-Klassifikation widerspiegeln, in das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab eingeschlossen (2). Es ist demnach nicht nachvollziehbar, warum Patienten im Stadium IIIB (N2) nicht für eine Therapie mit Pembrolizumab infrage kommen sollten.</p> <p>Auf die Bestimmung der ZVT hat die Stadienverschiebung von Patienten im Stadium IIIA zu IIIB (N2) ebenfalls keinen Einfluss, da es</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7:</p> <p>1.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>Begründung:</p> <p>[...]</p> <p>Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie KEYNOTE 091 erfolgte auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Ausgehend von der aktuellen Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC ergeben sich</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>sich im AWG um Patienten handelt, die eine vollständige Resektion und eine adjuvante Chemotherapie bereits erhalten haben.</p> <p>Die vorliegende Evidenz und Leitlinien stützen auch für Patienten im Stadium IIIB (N2) den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie nach vollständiger Resektion als eine mögliche Therapieoption, wie im Folgenden ausgeführt wird.</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. Diese Studien schlossen Patienten im Stadium II-IIIa nach (UICC 7) ein (14–20). Seit dem Wechsel auf die 8. UICC-Klassifikation gab es keine weiteren Studien, welche die adjuvante Chemotherapie untersucht haben bzw. sind bisher keine publizierten Daten für die Kombination aus einer Chemotherapie und einem Checkpoint-Inhibitor verfügbar. Da es keine Evidenz unter der 8. UICC-Klassifikation gibt, kann nur eine Überführung der Tumorbeschreibungen von UICC 7 nach UICC 8 erfolgen. Die ehemaligen Stadien II-IIIa, für welche Evidenz zur adjuvanten Chemotherapie vorliegt, lassen sich in die Stadien IIB-IIIb (N2) überführen. Es handelt sich weiterhin um dieselben Patienten.</p> <p>Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) berücksichtigt die besondere Konstellation der Patienten im Stadium T3N2, welche unter der 7. UICC-Klassifikation dem Stadium IIIa zugeordnet wurden, unter der</p>	<p>gegenüber der 7. Auflage zum Teil Änderungen in den Stadieneinteilungen. Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen, bei 5,62 %.</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>8. Version jedoch dem Stadium IIIB zuzuordnen sind, indem sie diese Patienten unter den Empfehlungen für die Patienten im Stadium IIIA beschreibt. Es gelten demnach für die Patienten im Stadium T3N2 auch die Empfehlungen des Stadiums IIIA (21).</p> <p>Die Therapieempfehlungen für die klinischen/prä-operativen Stadien IIIA und IIIB, beschrieben mit einem N2-Deskriptor, sind adjuvanten Therapie, stellt eine mögliche Therapieoption dar (4, 21–23)(21, 4)(21, 4). Wird der N2-Status inzidentell/post-operativ nach erfolgreicher R0-Resektion festgestellt, ist definitiv von einem erhöhten Rezidivrisiko auszugehen und eine adjuvante Kombinationschemotherapie ist angezeigt.</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 einer adjuvanten Chemotherapie vorliegt. Die Patienten im Stadium IIIB (N2) sind von der Zulassung von Pembrolizumab abgedeckt und kommen für eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Resektion infrage. Somit sind sie relevant für die Fragestellung. Die Aussagesicherheit kann daher nicht auf einen Anhaltspunkt herabgestuft werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 2024.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2024-05-01_Informationen-zVT_Pembrolizumab_D-1058, 2024.
4. AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie), 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie), 2024.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 2024.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie), 2024.
9. MSD Sharp & Dohme GmbH. 2024_04_19_Modul3A_Pembrolizumab, 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien), 2024.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom), 2024.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie); 2024.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: ErstlinienErhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom), 2024.
14. 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.
15. 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*; 2015(3):CD011430, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD011430.

16. 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.
17. Douillard J-Y, Rosell R, Lena M de, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-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. *The Lancet Oncology*; 7(9):719–27, 2006. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34: Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 07.09.2023].
22. 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. *Ann Oncol*; 28(suppl_4):iv1-iv21, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
23. 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.

5.4 Stellungnahme der Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG

Datum	19. August 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda) Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, adjuvante Therapie, nach vorheriger Chemotherapie
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.08.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Pembrolizumab (Handelsname: Keytruda) im Anwendungsgebiet: <i>Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen.</i></p> <p>GSK äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Pembrolizumab als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK hat mit Niraparib ebenfalls einen Wirkstoff in der Pipeline, der für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen werden soll.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab stellt das IQWiG auf S.1 fest: „Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.“</p> <p>GSK befürwortet die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen in allen Dossierbewertungen. Aus Sicht von GSK unterliegt die Bewertung des IQWiG im vorliegenden Fall, aufgrund des Fehlens von Rückmeldungen aus Patientensicht, vor allem zu patientenrelevanten Endpunkten, einem Verzerrungspotential.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	22.08.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab - NSCLC, adjuvant
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

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. I.11, Zeile 11-20	<p>Anmerkungen: <i>„Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar, da die im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 091 verabreichten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend abbilden. Aus den Angaben zur Gesamtpopulation zeigt sich, dass nur maximal 35 % der Patientinnen und Patienten mit lokoregionärem Rezidiv und/oder Fernmetastasen im Vergleichsarm im Therapieverlauf einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben. Darüber hinaus ist unsicher, ob im Rahmen der Studie eine Testung auf die in den Leitlinien empfohlenen molekularen Marker erfolgt ist. Es ist somit unklar, ob Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium als Folgetherapie passende molekular-stratifizierte Therapien angeboten wurden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Da die Studie KEYNOTE 091 die bestverfügbare Evidenz darstellt, sind die Ergebnisse zur Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben relevant und sollten zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> <u>Mortalität</u> In der Studie KEYNOTE 091 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</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>Es ist wichtig, den Kontext der Behandlungspraxis und des Behandlungsumfelds zu berücksichtigen. Die Studie KEYNOTE 091 liefert wertvolle Informationen über die Wirksamkeit von Pembrolizumab, auch wenn nicht alle Patient:innen im Vergleichsarm als Folgetherapie den neuesten Therapiestandard erhalten haben. Dies kann verschiedene Gründe haben, darunter individuelle Patienteneigenschaften, klinische Entscheidungskriterien und Verfügbarkeit von Therapien. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu betrachten, dass es sich um eine multinationale Studie handelt und der deutsche Versorgungsstandard sowie der Zugang zu Arzneimitteln nicht in allen Ländern identisch sind. In der klinischen Praxis sind Abweichungen üblich und spiegeln die Realität wider, in der Ärzte und Ärztinnen Behandlungsentscheidungen basierend auf einer Vielzahl von Faktoren patientenindividuell treffen (1).</p> <p>Die Testung auf molekulare Marker und die nachfolgende Behandlung mit molekular gezielten Medikamenten ist ein weiterer Punkt, der berücksichtigt werden sollte. Während idealerweise alle Patient:innen auf relevante molekulare Marker getestet und gezielt behandelt werden sollten, ist dies nicht immer und nicht in allen Ländern möglich oder praktikabel (2). Trotzdem bieten die vorliegenden Daten eine wertvolle und relevante Grundlage, um</p>	<p>Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.</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)
	die Vorteile von Pembrolizumab als adjuvante Therapie bei komplett resezierten NSCLC im Stadium IB bis IIIA zu bewerten. Zusammenfassend sollten die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben der KEYNOTE 091 Phase 3-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Yang SR, Schultheis AM, Yu H , et al. 2022. Precision medicine in non-small cell lung cancer: Current applications and future directions. Semin Cancer Biol. 84: 184-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.07.009>
2. Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB , et al. 2014. Molecular tumor board: the University of California-San Diego Moores Cancer Center experience. Oncologist. 19(6): 631-6. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0405>

5.6 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.08.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) Stellung zu der am 01. August 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®) mit der Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1058.</p> <p>Im relevanten Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab seit dem 12. Oktober 2023 in Deutschland zugelassen als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">• zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1) <p>AstraZeneca ist Hersteller des Wirkstoffs Osimertinib (TAGRISSO®), welcher u.a. zugelassen ist als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">• zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1)	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und ist aus diesem Grund von dem genannten Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab betroffen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.33	<p><u>IQWiG Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Unproblematische Änderungen der Stadieneinteilung ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgröße > 4 cm, die nach 7. Auflage dem Stadium IB zugeordnet wurden. Diese werden nun nach aktueller 8. Auflage in Stadium II eingruppiert. Sie befinden sich damit weiterhin innerhalb der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Problematisch ist hingegen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgröße von T3-4 und einem Lymphknotenstatus von N2 basierend auf der 7. Auflage dem Stadium IIIA zugeteilt werden, nach 8. Auflage jedoch dem Stadium IIIB. Damit sind sie nicht mehr von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. [...]. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation, die nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst sind. Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse eingeschränkt. Damit können auf Basis der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 091 in der vorliegenden Situation lediglich Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7:</p>

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>Durch die Änderung der Staging-Kriterien der UICC insbesondere für Stadium IIIA (UICC Version 7) auf nun teilweise Stadium IIIB (UICC Version 8) kann nicht automatisch angenommen werden, dass einzelne betroffene Patient:innen nun nach der aktuellen Einteilung nicht mehr operabel gewesen wären. Insbesondere für das Stadium IIIB (N2) nach UICC Version 8 gilt grundsätzlich weiterhin die Operabilität des Tumors, sofern keine anderen Gründe dagegensprechen [1,2]. Die Frage, ob eine Komplettresektion realistisch erscheint, wird leitliniengerecht vorab im interdisziplinären Tumorboard entschieden [1]. So soll sichergestellt werden, dass Patient:innen die jeweils optimale Therapie erhalten. Hinzu kommt, dass für alle Patient:innen aus der Studie KEYNOTE 091, die im AWG liegen, eine Komplettresektion vorgenommen werden konnte.</p> <p>Es ist folglich nicht sachgerecht, die Studiendaten der KEYNOTE 091 infrage zu stellen bzw. die Aussagesicherheit daraufhin herabzustufen, nur weil kein Übertrag der Informationen zum Staging von UICC Version 7 auf 8 vorgelegt wurde. Ein starres Festhalten an den Stadien IB-III A ohne Berücksichtigung der Änderung der UICC Version steht insbesondere der Entscheidung der EMA entgegen, die Indikation bezüglich des Krankheitsstadiums mit den Worten „mit hohem Rezidivrisiko“ zu beschreiben und eben nicht die Stadien zu benennen. Ferner wird im EPAR darauf</p>	<p>1.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>Begründung:</p> <p>[...]</p> <p>Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie KEYNOTE 091 erfolgte auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Ausgehend von der aktuellen Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC ergeben sich gegenüber der 7. Auflage zum Teil Änderungen in den Stadieneinteilungen. Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen, bei 5,62 %.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verwiesen, dass die Stadien IB-IIIa unter der UICC Version 7 definiert wurden und es wird in der Fachinformation auf die Selektionskriterien der Studie verwiesen [3,4]. Folglich können diese Patient:innen nicht außerhalb des zugelassenen AWG liegen, da die Zulassung genau auf diesen Patient:innen basiert. Die Aussagesicherheit ist somit weiterhin mit einem Hinweis zu bewerten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Auf Basis der Studienergebnisse sind Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abzuleiten.</p>	
I.57	<p><u>IQWiG Nutzenbewertung:</u> „Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ausschließlich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Behandlung auf 1 Jahr begrenzt ist, überwiegen diese negativen Effekte von teils erheblichem Ausmaß den geringen positiven Effekt deutlich.“</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p>	Aus den Tragenden Gründen, S. 11:

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die statistisch signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bzw. die statistisch signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs ergibt für den Endpunkt Rezidive einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten. Demgegenüber stehen für diverse Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Nachteile mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich somit sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Da allerdings weder die patientenberichtete Symptomatik noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität über den Behandlungszeitraum von einem Jahr durch die Nachteile der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen beeinträchtigt wird ergibt sich in der Gesamtschau kein geringerer Nutzen von Pembrolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, basiert auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie in den Stadien IB (T2a \geq 4 cm) bis IIIA (nach UICC 7. Auflage) vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.</p> <p>Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ 5D-VAS) lässt sich für Pembrolizumab weder ein Vorteil noch ein Nachteil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ableiten.</p> <p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Pembrolizumab</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.</p> <p>Aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich ein bedeutsamer Nachteil für Pembrolizumab. Dem liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugrunde. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Endpunkt Rezidive bedeutsame Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, kein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 [online]. 2024 [Zugriff: 15.08.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
 2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. 2022. [Zugriff: 15.08.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>.
 3. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 15.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021480/keytruda-r-25-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>
- European Medicines Agency (EMA). Keytruda; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 15.08.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf

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

Datum	22.08.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2024 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie (adjuvant). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die Vorteile beim Endpunkt Rezidive überwiegen würden. Dies entspricht nicht der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers, welcher einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AMNutzenV</p> <p>Der der Nutzenbewertung zugrunde gelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde sich laut IQWiG in der zulassungsbegründenden Studie insgesamt hinreichend angenähert. In einer solchen Konstellation widerspricht die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen) der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM -NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 11 f.:</p> <p>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AMNutzenv aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	<p>vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, dreifach verblindete Phase-III-Studie KEYNOTE 091 für den Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Placebo vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Folgetherapien.</p> <p>Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten.</p> <p>In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen einen Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p>Für die Nebenwirkungen ergibt sich ein bedeutsamer Nachteil für Pembrolizumab aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Pembrolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Endpunkt Rezidive bedeutsame Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, kein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</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 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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGP

Datum	22. August 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Pembrolizumab ist jetzt zugelassen in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>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 Abwarten</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach primärer Resektion ist die zweckmäßige Vergleichstherapie ‚Beobachtendes Abwarten‘ angemessen, mit Ausnahme von Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$. Hier ist ein Vergleich mit Atezolizumab sinnvoll. 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Beobachtendes Abwarten	gering	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Beobachtendes Abwarten	gering	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt																		

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-091, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab adjuvant gegenüber Placebo. • Die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert. Der häufigere Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Placebo-Arm bei rezidierten Pat. kann die Analyse der Gesamtüberlebenszeit beeinflussen. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Pembrolizumab signifikant gesteigert. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Chemotherapie + Pembrolizumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). • Pembrolizumab wird in dieser Indikation nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimittel eingesetzt. <p>Die Ergebnisse von KEYNOTE-091 etablieren Pembrolizumab als adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit resektablem NSCLC und hohem Rezidivrisiko.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist 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.</p> <p>Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wird 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 [1-3].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Früherer Standard beim resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko war die adjuvante Platin-basierte Chemotherapie. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [4]. Nach Einführung der Immuntherapie wurde sie ergänzt durch die zeitlich begrenzte, adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Bedeutung der Expression von PD-L1 bestimmt die unterschiedlichen Zulassungsindikationen, ist aber abschließend nicht konsistent beantwortet [5].</p> <p>Daten zum Einsatz von Pembrolizumab in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko</p> <table border="1" data-bbox="163 874 1379 1327"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>KFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KEYNOTE-091 [6, 7],</td> <td>NSCLC, Stadien IB - IIIA</td> <td>Placebo</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>1177</td> <td>42,0 vs 53,6 0,76⁷ p = 0,0014</td> <td></td> </tr> <tr> <td>KEYNOTE-091 Dossier</td> <td>NSCLC, Stadien II, IIIA</td> <td>Placebo</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>1010</td> <td>40,5 vs 53,8 0,76 p = 0,003</td> <td>n.e. vs n.e. 0,79 p = 0,064</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	KEYNOTE-091 [6, 7],	NSCLC, Stadien IB - IIIA	Placebo	Pembrolizumab	1177	42,0 vs 53,6 0,76 ⁷ p = 0,0014		KEYNOTE-091 Dossier	NSCLC, Stadien II, IIIA	Placebo	Pembrolizumab	1010	40,5 vs 53,8 0,76 p = 0,003	n.e. vs n.e. 0,79 p = 0,064	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)																
KEYNOTE-091 [6, 7],	NSCLC, Stadien IB - IIIA	Placebo	Pembrolizumab	1177	42,0 vs 53,6 0,76 ⁷ p = 0,0014																	
KEYNOTE-091 Dossier	NSCLC, Stadien II, IIIA	Placebo	Pembrolizumab	1010	40,5 vs 53,8 0,76 p = 0,003	n.e. vs n.e. 0,79 p = 0,064																

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² pCR – pathohistologische Komplettremission in %; ³ EFÜ – ereignisfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - 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;</p> <p>Auf der Basis der Daten wurde Pembrolizumab in der adjuvanten Therapie des NSCLC im Januar 2023 von der FDA und im Oktober 2023 von der EMA zugelassen.</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 Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend dem aktuellen Therapiestandard. Standard für Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ist die adjuvante Therapie mit Atezolizumab. Der Zusatznutzen für Atezolizumab war vom G-BA mit ‚nicht quantifizierbar‘ festgelegt worden.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.:</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>[...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</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 adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es die zugelassenen Wirkstoffe Atezolizumab und Osimertinib.</p> <p>Diese Wirkstoffe werden auch in den Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIA nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie benannt.</p> <p>Demnach kann entsprechend der S3-Leitlinienempfehlung für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion Osimertinib im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Osimertinib wurde für Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet waren, gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ ein</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>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16.12.2021). Der Beschluss war bis zum 1. Juli 2024 befristet. Der Wirkstoff Osimertinib befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.</p> <p>Der Wirkstoff Atezolizumab stellt eine weitere Behandlungsoption in der adjuvanten Therapie des NSCLC dar. Atezolizumab als Monotherapie ist nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und bei denen kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC vorliegt, zugelassen.</p> <p>Entsprechend der S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und R0-Resektion nach adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.</p> <p>Auch in ihrer schriftlichen Äußerung empfehlen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die AkdÄ Atezolizumab (bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und Ausschluss einer EGFR- oder</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>ALK-Alteration, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie) bzw. Osimertinib (bei EGFR-Mutation del19 oder L858R, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie).</p> <p>In der Nutzenbewertung von Atezolizumab wurde ein Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt (Beschluss vom 5. Januar 2023). Der Beschluss war bis zum 1. Oktober 2024 befristet. Der Wirkstoff Atezolizumab befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz zu Osimertinib und Atezolizumab und insbesondere unter Berücksichtigung, dass sowohl für Atezolizumab als auch Osimertinib weitere klinische Daten bewertet werden, ist der Stellenwert dieser Wirkstoffe nicht abschließend beurteilbar.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die keine Mutation im EGF-Rezeptor oder eine PD-L1- Expression < 50 % haben, besteht keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung.</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>In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB (T\geq 4cm) bis IIIA nach der 8. Auflage UICC/AJCC bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</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. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie PEARLS/KEYNOTE-091, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Stadienverteilung ist folgendermaßen:</p> <table data-bbox="380 686 672 829"> <tr> <td>Stadium IB</td> <td>11,6%</td> </tr> <tr> <td>Stadium II</td> <td>57,2%</td> </tr> <tr> <td>Stadium III</td> <td>31,0%</td> </tr> </table> <p>Pembrolizumab wurde über max. 18 Zyklen und bis zu 1 Jahre appliziert. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal und auf Kongressen publiziert [6, 7].</p>	Stadium IB	11,6%	Stadium II	57,2%	Stadium III	31,0%	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 7:</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>Begründung:</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation der im November 2015 begonnenen Studie KEYNOTE 091 vorgelegt.</p> <p>Die KEYNOTE 091 ist eine noch laufende, multizentrische, dreifach verblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem NSCLC und hohem Rezidivrisiko, definiert als Stadium IB (T2a \geq 4 cm) bis IIIA (Klassifikation nach der 7. Auflage der UICC/AJCC), nach vollständiger Tumorresektion (R0-Resektion) und unabhängig von der histologischen Klassifikation eingeschlossen. Diese durften innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung keine</p>
Stadium IB	11,6%							
Stadium II	57,2%							
Stadium III	31,0%							

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>Evidenz für die Erkrankung zeigen. Patientinnen und Patienten wurden unabhängig ihres PD-L1-Status eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 1177 Patientinnen und Patienten 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 590) oder Placebo (N = 587) randomisiert zugeteilt. Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer daher die Ergebnisse für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie vor. Diese Teilpopulation umfasst 506 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 504 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.</p> <p>Der durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie KEYNOTE 091 entspricht für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation</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>hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.</p> <p>Die Studie wird in 206 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.</p> <p>Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 24.01.2023 zugrunde gelegt.</p> <p>Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie KEYNOTE 091 erfolgte auf Basis der 7. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC. Ausgehend von der aktuellen Stadieneinteilung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC ergeben sich gegenüber der 7. Auflage zum Teil Änderungen in den Stadieneinteilungen. Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen, bei 5,62 %.</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. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden sekundären Endpunkte von KEYNOTE-091. Hier zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab mit einer HR von 0,76 und einem p-Wert von 0,064. Relevant sind Details der Auswertung: In der Kaplan-Meier-Kurve separieren sich die beiden Studienarme nach 12 Monaten, Pembrolizumab liegt kontinuierlich oberhalb des Placebo-Arms.</p> <p>Die Analyse der Überlebenszeit wird durch die Folgetherapien beeinflusst. Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten 31,8% der Pat. im Kontrollarm gegenüber nur 11,0% im Pembrolizumab-Arm. Die Rate von Pat. mit Docetaxel-Folgetherapie war höher im Pembrolizumab-Arm: 6,8 vs 2,8%.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Studie KEYNOTE 091 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.</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>Das ereignisfreie Überleben war der primäre Endpunkt von KEYNOTE-091. Es wurde im Pembrolizumab-Arm gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,76 in der Gesamtpopulation verbessert.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8 ff.:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Todesfall jeglicher Ursache

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"> – lokoregionäres Rezidiv – Fernmetastasen okoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen – neue Malignität – nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung mit Einschränkungen geeignet, ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden. So ist anzumerken, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht krankheitsfrei waren, laut Studienprotokoll nicht hätten eingeschlossen werden dürfen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten beträgt jedoch < 1 % und bleibt daher ohne Konsequenz.</p> <p>Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor.</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>Bezüglich der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive ist anzumerken, dass zum vorgelegten 3. Datenschnitt vom Januar 2023 (finaler Datenschnitt zum Endpunkt Rezidive) der Studie KEYNOTE 091 nur ein begrenzter Beobachtungszeitraum mit einer medianen Beobachtungsdauer von etwa 35 Monaten vorlag. Um aussagekräftigere Daten zur Nachhaltigkeit der Vermeidung von Rezidiven zu erhalten, die den Risikozeitraum abdecken, wäre ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig gewesen.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 091 mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</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>Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für den Endpunkt Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für alle erhobenen Endpunkte.</p> <p><i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz</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>vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 10</p> <p>Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ein Vorteil bei dem Endpunkt Rezidive.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Analyse von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D eingesetzt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10:</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 091 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem</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>Abwarten. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt ergibt sich damit hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pembrolizumab</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch die Hinzunahme von Pembrolizumab signifikant gesteigert: 34,1% vs 25,8%, siehe Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]</i></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10 f.:</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i></p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																																
	<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 10px;"> <h3 style="text-align: center;">Adverse Events Summary (As-Treated Population)</h3> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Adverse Events</th> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: left;">Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions</th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Adverse Events, n (%)</th> <th style="text-align: center;">Pembrolizumab (n = 580)</th> <th style="text-align: center;">Placebo (n = 581)</th> <th style="text-align: left;">Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions, n (%)</th> <th style="text-align: center;">Pembrolizumab (n = 580)</th> <th style="text-align: center;">Placebo (n = 581)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any grade</td> <td style="text-align: center;">556 (95.9)</td> <td style="text-align: center;">529 (91.0)</td> <td>Any grade</td> <td style="text-align: center;">227 (39.1)</td> <td style="text-align: center;">76 (13.1)</td> </tr> <tr> <td> Grade 3–5</td> <td style="text-align: center;">198 (34.1)</td> <td style="text-align: center;">150 (25.8)</td> <td> Grade 3–5</td> <td style="text-align: center;">46 (7.9)</td> <td style="text-align: center;">11 (1.9)</td> </tr> <tr> <td>Led to treatment discontinuation</td> <td style="text-align: center;">116 (20.0)</td> <td style="text-align: center;">34 (5.9)</td> <td>Occurring in ≥1% of patients in either treatment group</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Led to death</td> <td style="text-align: center;">11 (1.9)</td> <td style="text-align: center;">6 (1.0)</td> <td> Hypothyroidism</td> <td style="text-align: center;">120 (20.7)</td> <td style="text-align: center;">27 (4.7)</td> </tr> <tr> <td>Treatment-related AEs</td> <td style="text-align: center;">436 (75.2)</td> <td style="text-align: center;">305 (52.5)</td> <td> Hyperthyroidism</td> <td style="text-align: center;">62 (10.7)</td> <td style="text-align: center;">17 (2.9)</td> </tr> <tr> <td> Grade 3–5^a</td> <td style="text-align: center;">89 (15.3)</td> <td style="text-align: center;">25 (4.3)</td> <td> Pneumonitis</td> <td style="text-align: center;">40 (6.9)</td> <td style="text-align: center;">17 (2.9)</td> </tr> <tr> <td>AEs of any cause occurring in ≥15% of patients in either treatment group</td> <td></td> <td></td> <td> Severe skin reactions</td> <td style="text-align: center;">16 (2.8)</td> <td style="text-align: center;">4 (0.7)</td> </tr> <tr> <td> Increased weight</td> <td style="text-align: center;">132 (22.8)</td> <td style="text-align: center;">168 (28.9)</td> <td> Colitis</td> <td style="text-align: center;">14 (2.4)</td> <td style="text-align: center;">5 (0.9)</td> </tr> <tr> <td> Pruritus</td> <td style="text-align: center;">125 (21.6)</td> <td style="text-align: center;">74 (12.7)</td> <td> Adrenal insufficiency</td> <td style="text-align: center;">10 (1.7)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td> Hypothyroidism</td> <td style="text-align: center;">120 (20.7)</td> <td style="text-align: center;">27 (4.6)</td> <td> Hepatitis</td> <td style="text-align: center;">9 (1.6)</td> <td style="text-align: center;">4 (0.7)</td> </tr> <tr> <td> Arthralgia</td> <td style="text-align: center;">107 (18.4)</td> <td style="text-align: center;">72 (12.4)</td> <td> Hypophysitis</td> <td style="text-align: center;">7 (1.2)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td> Diarrhea</td> <td style="text-align: center;">106 (18.3)</td> <td style="text-align: center;">83 (14.3)</td> <td> Thyroiditis</td> <td style="text-align: center;">6 (1.0)</td> <td style="text-align: center;">1 (0.2)</td> </tr> <tr> <td> Fatigue</td> <td style="text-align: center;">96 (16.6)</td> <td style="text-align: center;">89 (15.3)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Cough</td> <td style="text-align: center;">87 (15.0)</td> <td style="text-align: center;">98 (16.9)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^aGrade 5 treatment-related AEs in pembro group (n = 4): myocarditis (n = 2), cardiogenic shock, pneumonia, septic shock, sudden death (n = 1 each); none in placebo group. ^bImmune-mediated AEs reactions were based on a list of preferred terms intended to capture known risks of pembrolizumab and were considered regardless of attribution to study treatment by the investigator. Data cutoff date: January 24, 2023.</small></p> </div>	Adverse Events			Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions			Adverse Events, n (%)	Pembrolizumab (n = 580)	Placebo (n = 581)	Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions, n (%)	Pembrolizumab (n = 580)	Placebo (n = 581)	Any grade	556 (95.9)	529 (91.0)	Any grade	227 (39.1)	76 (13.1)	Grade 3–5	198 (34.1)	150 (25.8)	Grade 3–5	46 (7.9)	11 (1.9)	Led to treatment discontinuation	116 (20.0)	34 (5.9)	Occurring in ≥1% of patients in either treatment group			Led to death	11 (1.9)	6 (1.0)	Hypothyroidism	120 (20.7)	27 (4.7)	Treatment-related AEs	436 (75.2)	305 (52.5)	Hyperthyroidism	62 (10.7)	17 (2.9)	Grade 3–5 ^a	89 (15.3)	25 (4.3)	Pneumonitis	40 (6.9)	17 (2.9)	AEs of any cause occurring in ≥15% of patients in either treatment group			Severe skin reactions	16 (2.8)	4 (0.7)	Increased weight	132 (22.8)	168 (28.9)	Colitis	14 (2.4)	5 (0.9)	Pruritus	125 (21.6)	74 (12.7)	Adrenal insufficiency	10 (1.7)	0	Hypothyroidism	120 (20.7)	27 (4.6)	Hepatitis	9 (1.6)	4 (0.7)	Arthralgia	107 (18.4)	72 (12.4)	Hypophysitis	7 (1.2)	0	Diarrhea	106 (18.3)	83 (14.3)	Thyroiditis	6 (1.0)	1 (0.2)	Fatigue	96 (16.6)	89 (15.3)				Cough	87 (15.0)	98 (16.9)				<p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i></p> <p>Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)</i></p> <p>Für die spezifischen UEs Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und</p>
Adverse Events			Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions																																																																																															
Adverse Events, n (%)	Pembrolizumab (n = 580)	Placebo (n = 581)	Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions, n (%)	Pembrolizumab (n = 580)	Placebo (n = 581)																																																																																													
Any grade	556 (95.9)	529 (91.0)	Any grade	227 (39.1)	76 (13.1)																																																																																													
Grade 3–5	198 (34.1)	150 (25.8)	Grade 3–5	46 (7.9)	11 (1.9)																																																																																													
Led to treatment discontinuation	116 (20.0)	34 (5.9)	Occurring in ≥1% of patients in either treatment group																																																																																															
Led to death	11 (1.9)	6 (1.0)	Hypothyroidism	120 (20.7)	27 (4.7)																																																																																													
Treatment-related AEs	436 (75.2)	305 (52.5)	Hyperthyroidism	62 (10.7)	17 (2.9)																																																																																													
Grade 3–5 ^a	89 (15.3)	25 (4.3)	Pneumonitis	40 (6.9)	17 (2.9)																																																																																													
AEs of any cause occurring in ≥15% of patients in either treatment group			Severe skin reactions	16 (2.8)	4 (0.7)																																																																																													
Increased weight	132 (22.8)	168 (28.9)	Colitis	14 (2.4)	5 (0.9)																																																																																													
Pruritus	125 (21.6)	74 (12.7)	Adrenal insufficiency	10 (1.7)	0																																																																																													
Hypothyroidism	120 (20.7)	27 (4.6)	Hepatitis	9 (1.6)	4 (0.7)																																																																																													
Arthralgia	107 (18.4)	72 (12.4)	Hypophysitis	7 (1.2)	0																																																																																													
Diarrhea	106 (18.3)	83 (14.3)	Thyroiditis	6 (1.0)	1 (0.2)																																																																																													
Fatigue	96 (16.6)	89 (15.3)																																																																																																
Cough	87 (15.0)	98 (16.9)																																																																																																

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)
	Die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche lag unter Pembrolizumab bei 20,0%, im Kontrollarm bei 5,9%.	parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) liegt im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Zusammenfassend lässt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Pembrolizumab ein bedeutsamer Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Pembrolizumab vor.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Im IQWiG Bericht findet wieder eine Aufrechnung von Nebenwirkungen gegenüber krankheitsfreiem Überleben statt, hier fehlt eine validierte methodische Systematik.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 11:</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, basiert auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der</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>pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie in den Stadien IB (T2a \geq 4 cm) bis IIIA (nach UICC 7. Auflage) vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.</p> <p>Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ 5D-VAS) lässt sich für Pembrolizumab weder ein Vorteil noch ein Nachteil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ableiten.</p> <p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Die</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>Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.</p> <p>Aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich ein bedeutsamer Nachteil für Pembrolizumab. Dem liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugrunde. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil im Endpunkt Rezidive bedeutsame Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis wird für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, kein Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</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 Pembrolizumab 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 [8].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab NSCLC adjuvant A</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Pembrolizumab wird als Monotherapie eingesetzt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 19:</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen:</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)
		Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2024
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab nach Platin-basierter Chemotherapie führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens, nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Abwartendes Verhalten ist eine angemessene Vergleichstherapie. Für Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ ist auch Atezolizumab als Vergleich geeignet. Dieser Immuncheckpoint-Inhibitor ist in dieser Indikation zugelassen, wurde auch vom G-BA mit der Festlegung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens bewertet.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.:</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>[...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz</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>Endpunkte</u></p> <p>Geeignete Endpunkte in Studien zur adjuvanten Therapie sind krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben. Ersterer Endpunkt wurde in KEYNOTE-091 verwendet, ergänzend wäre eine Auswertung zum ereignisfreien Überleben sinnvoll und hilfreich.</p> <p>Beim Endpunkt ‚Gesamtüberleben‘ fand sich ein numerischer, aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Hier zeigt sich möglicherweise der Einfluss effektiver Rezidivtherapie. Insbesondere Immuncheckpoint-Inhibitoren wurden im Placebo-Arm viel häufiger als im Pembrolizumab-Arm eingesetzt. Da Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser Indikation die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängern, ist die Bewertung des Einflusses von adjuvanten Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit nur eingeschränkt auswertbar.</p> <p><u>Subpopulationen</u></p> <p>Kritisch ist derzeit die Diskussion zur Wertigkeit eines Schwellenwertes bei der PD-L1 Expression. In KEYNOTE-091 ergab die Auswertung der Subpopulationen einen signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab bei Pat. mit einer PD-L1-Expression zwischen 1% und <50%, nicht bei Pat. mit PD-L1 \geq50%, ebenfalls nicht bei Pat. mit einer PD-L1 Expression <1%. Die Inkonsistenz stellt die Stabilität und die Wertigkeit dieses Markers erneut infrage.</p>	<p>zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es die zugelassenen Wirkstoffe Atezolizumab und Osimertinib.</p> <p>Diese Wirkstoffe werden auch in den Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIA nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie benannt.</p> <p>Demnach kann entsprechend der S3-Leitlinienempfehlung für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors</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>Bei der Analyse der Nebenwirkungen fand sich das für Immuncheckpoint-Inhibitoren inzwischen bekannte Profil. Auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen stimmt mit den Erfahrungen aus der adjuvanten Immuntherapie bei anderen Tumorentitäten gut überein.</p> <p>Die Ergebnisse von KEYNOTE-091 etablieren Pembrolizumab als adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit resektablem NSCLC und hohem Rezidivrisiko.</p>	<p>(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion Osimertinib im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Osimertinib wurde für Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet waren, gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16.12.2021). Der Beschluss war bis zum 1. Juli 2024 befristet. Der Wirkstoff Osimertinib befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.</p> <p>Der Wirkstoff Atezolizumab stellt eine weitere Behandlungsoption in der adjuvanten Therapie des NSCLC dar. Atezolizumab als Monotherapie ist nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und bei denen kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC vorliegt, zugelassen.</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>Entsprechend der S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und R0-Resektion nach adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.</p> <p>Auch in ihrer schriftlichen Äußerung empfehlen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die AkdÄ Atezolizumab (bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und Ausschluss einer EGFR- oder ALK-Alteration, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie) bzw. Osimertinib (bei EGFR-Mutation del19 oder L858R, bei vollständiger Resektion nach adjuvanter Chemotherapie).</p> <p>In der Nutzenbewertung von Atezolizumab wurde ein Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt (Beschluss vom 5. Januar 2023). Der Beschluss war bis zum 1. Oktober 2024 befristet. Der Wirkstoff Atezolizumab befindet sich derzeit im erneuten Nutzenbewertungsverfahren.</p> <p>Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz zu Osimertinib und Atezolizumab und insbesondere</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>unter Berücksichtigung, dass sowohl für Atezolizumab als auch Osimertinib weitere klinische Daten bewertet werden, ist der Stellenwert dieser Wirkstoffe nicht abschließend beurteilbar.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, die keine Mutation im EGF-Rezeptor oder eine PD-L1- Expression < 50 % haben, besteht keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung.</p> <p>In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB (T\geq 4cm) bis IIIA nach der 8. Auflage UICC/AJCC bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</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>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.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Studie KEYNOTE 091 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Die Folgetherapie mit</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>Checkpoint-Inhibitoren im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt den derzeitigen Therapiestandard dar. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 8 ff.:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</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>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none">– Todesfall jeglicher Ursache– lokoregionäres Rezidiv– Fernmetastasen okoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen– neue Malignität– nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung mit Einschränkungen geeignet, ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden. So ist anzumerken, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht krankheitsfrei waren, laut Studienprotokoll nicht hätten eingeschlossen werden dürfen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten beträgt jedoch < 1 % und bleibt daher ohne Konsequenz.</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>Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor.</p> <p>Bezüglich der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive ist anzumerken, dass zum vorgelegten 3. Datenschnitt vom Januar 2023 (finaler Datenschnitt zum Endpunkt Rezidive) der Studie KEYNOTE 091 nur ein begrenzter Beobachtungszeitraum mit einer medianen Beobachtungsdauer von etwa 35 Monaten vorlag. Um aussagekräftigere Daten zur Nachhaltigkeit der Vermeidung von Rezidiven zu erhalten, die den Risikozeitraum abdecken, wäre ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig gewesen.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 091 mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben.</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>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für den Endpunkt Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für alle erhobenen Endpunkte.</p> <p><i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 10</p> <p>Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ein Vorteil bei dem Endpunkt Rezidive.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 10 f.:</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</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><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i></p> <p>Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die spezifischen UEs Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) liegt im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Pembrolizumab ein bedeutsamer Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile für Pembrolizumab vor.</p>

Literaturverzeichnis

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 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, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. 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
5. 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)
6. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S 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 23:1274-1286, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6)
7. Besse B, Havel L, Peters S et al.: Updated results from PEARLS/KEYNOTE-091. Ann Oncol 20 (suppl_1): 100589-100589, 2023. DOI: [10.1016/j.ion.2023.100589](https://doi.org/10.1016/j.ion.2023.100589) [ESMO Immuno-Oncology Congress 2023 | OncologyPRO](#)
8. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab (D-1058)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. September 2024

von 11:43 Uhr bis 12:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Tränkl

Frau Frénoy

Frau Hecker

Herr Funk

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP):**

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Frau Dr. Engelking

Herr Dr. Jumpertz

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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Martensson

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Ederle

Frau Winkler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Glas

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Couybes-Tilz

Frau Fimm

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:43 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag, und ich begrüße Sie herzlich dazu. Bitte entschuldigen Sie die leichte Verspätung, aber das kann passieren. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab, hier – wir haben noch einen zweiten Fall – zur adjuvanten Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms NSCLC. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG auf der Grundlage des eingereichten Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Es sind schriftliche Stellungnahmen hierzu eingegangen: vom pharmazeutischen Unternehmer, der Firma MSD Sharp & Dohme, von den Fachgesellschaften von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Diese Fachgesellschaften haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Weitere Stellungnahmen wurden von den pharmazeutischen Unternehmern Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Roche Pharma GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, AstraZeneca GmbH sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller eingereicht.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Tränkl, Frau Frénoy, Frau Hecker und Herr Funk, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Herr Professor Dr. Huber

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Professor Dr. Huber ist in San Diego auf der Welt-Lungen-Konferenz und hat keinen guten Zugang. Er entschuldigt sich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das kann man gut nachvollziehen, danke für den Hinweis –, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr PD Dr. Eberhardt, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Engelking und Herr Dr. Jumpertz, für Roche Pharma Frau Dr. Berning und Frau Dr. Martensson, für GlaxoSmithKline Frau Dr. Ederle und Frau Winkler, für Amgen Frau Glas und Herr Bartsch, für AstraZeneca Herr Couybes-Tilz und Frau Fimm sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit, einzuführen. Wir werden danach in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten und die Dinge stärker diskutieren. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Frénoy, Sie haben das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Herr Niemann. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, Ihre Fragen bezüglich des Zusatznutzens von Pembrolizumab als adjuvante Behandlung in frühen Stadien des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms zu beantworten, basierend auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091.

Bevor ich in die Thematik einsteige, möchte ich Ihnen kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die mit mir gemeinsam MSD bei dieser Anhörung vertreten: Herr Funk vom Bereich Medizin beantwortet Fragen zu unseren klinischen Studien, Frau Tränkl vom Bereich HTA übernimmt statistische und methodische Fragen, und Frau Hecker vom Bereich Market Access ist verantwortlich für Fragen zum Dossier. Mein Name ist Edith Frénoy, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom, kurz NSCLC, ist eine häufige und lebensbedrohliche Krankheit in Deutschland. In den vergangenen Jahren gab es im späten Tumorstadium des NSCLC signifikante Therapiefortschritte für Patientinnen und Patienten, die die Prognose vieler Menschen deutlich verbessert hat. Jedoch waren für Patientinnen und Patienten in frühen Stadien des NSCLC systemische Therapieoptionen limitiert. Mit Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der frühen Stadien des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bringen wir eine neue Immuntherapieoption für Patientinnen und Patienten in einem Therapiegebiet mit hohem Medical Need.

Bei der adjuvanten Behandlung handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die gerade eine schwerwiegende Operation am geöffneten Brustkörper hinter sich gebracht haben. Patientinnen und Patienten gelten als tumorfrei mit dem Ziel, sie so lange wie möglich rezidivfrei zu halten. In der Studie KEYNOTE 091 konnten wir genau das zeigen. Pembrolizumab konnte die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 13 Monate länger rezidivfrei halten. Dies spiegelt sich auch deutlich im Gesamtüberleben wider. Hier wurde ein numerischer Vorteil festgestellt. Deshalb wurde Pembrolizumab in die Leitlinien aufgenommen und wird im Behandlungsalltag angewendet.

Tatsächlich ist Pembrolizumab derzeit die einzige Möglichkeit einer Immuntherapie beim adjuvanten NSCLC für Patientinnen und Patienten mit PDL-1-Expression kleiner als 50 Prozent. Das sind ungefähr 70 Prozent der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Als pU können wir uns nicht erklären, wie das IQWiG zu seiner Bewertung „geringeren Nutzen“ kommen konnte. Das in dieser Studie beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten, bereits in der Fachinformation ausgewiesenen Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein, ein Sicherheitsprofil, das immer wieder bestätigt wurde, und womit Ärzte gut umgehen können. Bei einem Vergleich gegenüber Placebo sind Nachteile bei den Nebenwirkungen nicht überraschend, doch wirken sich Nebenwirkungen in der Studie KEYNOTE 091 nicht auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus. Wesentlich stärker überwiegen die Vorteile von Pembrolizumab, indem das Auftreten eines Rezidivs, das einen drastischen Einschnitt und häufig auch einen Wechsel in ein palliatives Therapiesetting bedeutet, um 13 Monate verzögert wurde.

Zusammenfassend ist Folgendes hervorzuheben: Pembrolizumab ist für 70 Prozent der Patientinnen und Patienten die einzig verfügbare Immuntherapie im adjuvanten kurativen Setting des NSCLC. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt mit dem bekannten, geprüften und gut behandelbaren Sicherheitsprofil überein. Hier hat sich nichts geändert. In der Studie KEYNOTE 091 konnte Pembrolizumab Patientinnen und Patienten 13 Monate länger rezidivfrei halten. Aus den Ergebnissen der KEYNOTE 091 leiten wir somit einen geringen Zusatznutzen in der adjuvanten Situation des NSCLC ab. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich möchte die erste Frage an die Kliniker richten. In ihrer Stellungnahme weisen Sie darauf hin, dass in der Studie KEYNOTE 091 circa 32 Prozent der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten, während dies nur für 11 Prozent im Pembrolizumab-Arm der Fall war. Daraus ergebe sich ein Einfluss auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Inwieweit spiegeln diese Folgetherapien die Versorgungsrealität wider? Wie schätzen Sie die Relevanz der Folgetherapien für die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 091 ein? Wer möchte? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange an, die Kollegen können das dann ergänzen. Wir sind hier im kurativen Bereich. Das ist für uns wichtig. Wir sind nicht im palliativen Bereich, wir sind im kurativen Bereich. Deshalb ist es wichtig, dass gezeigt wurde, dass die mittlere Überlebenszeit verlängert wurde. Der wichtigere Punkt aber ist die Überlebensrate nach

einem bestimmten Zeitpunkt, bei dem es die Chance gibt, wirklich geheilt zu sein. Da sehen wir beim Gesamtüberleben, aber noch deutlicher beim krankheitsfreien Überleben, dass es einen deutlichen Vorteil für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab gibt.

Der kritische Punkt beim Gesamtüberleben ist in allen Anhörungen zum kurativen Setting, wie effektiv die Zweitlinientherapie ist und welchen Einfluss sie auf das Gesamtüberleben haben kann, speziell auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das ist beim Lungenkarzinom nicht neu, so haben wir es auch bei vielen anderen Entitäten im kurativen Bereich mit Ihnen diskutiert.

Die Besonderheit der letzten fast zehn Jahre ist, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren regelhaft bei Patienten im Rezidiv eingesetzt werden, die bisher nur Chemotherapie bekommen haben. Das ist die Erstlinientherapie im Rezidiv. Das erklärt sicherlich auch, warum es in verschiedenen teilnehmenden Ländern einen so großen Unterschied zwischen Immuncheckpoint-Inhibitoren und anderen Patienten gab. Die Patienten, die schon einen Immuncheckpoint-Inhibitor gehabt haben, bekommen nicht sofort wieder einen. Aber die, die noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben, also im Kontrollarm gewesen sind, bekommen selbstverständlich einen Immuncheckpoint-Inhibitor. Das hat für sich wieder eine Chance, die Überlebenszeit zu verlängern. Dadurch ist die Gesamtüberlebenszeit ein wenig methodisch verwässert, weil dieser deutliche Unterschied zugunsten der Patienten, die diesen langzeitverlängernden Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben, drin ist.

Sie dürfen mich unterbrechen, wenn ich zu konfus oder nicht klar genug rede, Herr Niemann. Der wichtige Punkt ist, dass wir hier klar ein Präparat oder eine Gruppe von Präparaten in der Hand haben, die die Lebenszeit verlängern, und die sind ungleich eingesetzt worden. Ob das in Deutschland in der Versorgungssituation genauso ist, kann ich nicht sagen. Es gibt das CRISP-Register, Herr Griesinger hat das schon aufgezeigt, er könnte das noch einmal sagen, aber wir halten bei dieser Entität krankheitsfreies Überleben für den valideren Endpunkt. Der ist so deutlich und zeigt nicht nur in der medianen krankheitsfreien Überlebenszeit den Vorteil zugunsten des Präparates, sondern auch in der Überlebensrate nach zum Beispiel zwei Jahren und nach den später publizierten Daten auch noch später, sodass es wohl ein konstanter Effekt ist, der insgesamt mehr Patienten langfristig heilt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Das war gut nachzuvollziehen, keine Frage. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Vom CRISP-Register kann ich tatsächlich noch keine Daten beisteuern, weil wir noch nicht genügend Patienten überblicken. Worauf ich aber hinweisen möchte: Wir hatten auch beim Atezolizumab adjuvante Therapieverfahren intensiv diskutiert. Die Nachbehandlung in der kurativen Situation ist eine komplexe, weil es unterschiedliche Rezidivmuster gibt. Nicht alle müssen immer gleich systemisch behandelt werden, und so ergeben sich die Unterschiede in der Behandlungsstrategie. Wie Herr Wörmann sagte – dem kann ich nichts hinzufügen –, Patienten, die schon eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in der Adjuvanz hatten, bekommen tendenziell etwas weniger Immuncheckpoint direkt, wenn sie rezidivieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte noch ergänzen: Herr Wörmann und Herr Griesinger haben darauf hingewiesen, es ist mittlerweile so, dass jeder Patient mit Lungenkarzinom, egal, ob nicht kleinzellig oder kleinzellig, irgendwann in seiner Biografie oder seiner Geschichte die Immuntherapie, also die Checkpoint-Inhibitoren bekommt, meistens in Kombination mit Chemotherapie, zumindest am Anfang. In der Tat ist es so, dass bei den Patienten in der kurativen Situation, wenn ein Rezidiv auftritt, wenn sie das bis zu dem Zeitpunkt noch nicht gehabt haben, die Behandlung gemacht wird.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Bevor wir in die allgemeine Fragerunde eintreten, habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In Ihrer

Stellungnahme geben Sie an, dass der Anteil von Personen in der Studie KEYNOTE 091, die abweichend von der UICC-Klassifikation Version 7 nach aktueller Klassifikation Version 8 im Stadium III b klassifiziert werden – jetzt kommt das Zitat – „mit großer Wahrscheinlichkeit sehr gering sein dürfte“. Können Sie diesen Anteil genauer quantifizieren oder erläutern, wie Sie zu dieser Annahme kommen? – Frau Hecker, bitte.

Frau Hecker (MSD): Durch die explizite Abstimmung der Definition von Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko im Zulassungstext auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KEYNOTE 091 ist sichergestellt, dass alle in der Studie untersuchten Patienten Teil des vorliegenden Anwendungsgebietes und entsprechend Teil der zugrunde liegenden Fragestellung sind. In der Fachinformation wird unter dem Abschnitt 5.1 beschrieben, die entsprechenden Selektionskriterien entsprechen den einzelnen Tumorstadien nach UICC Version 7. Daraus ergibt sich, dass diese Umklassifizierung, die vorgekommen ist, keinen Einfluss auf die Zugehörigkeit der Patienten auf das vorliegende Anwendungsgebiet hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ich eröffne die allgemeine Fragerunde. Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura (KBV): Ich habe eine Anschlussfrage zu der Frage zu den geeigneten Folgetherapien. Ich möchte die Kliniker gerne fragen, was der Behandlungsstandard bei Patienten mit lokoregionärem Rezidiv ist. Welche Rolle spielt die alleinige Systemtherapie bei Patienten mit lokoregionärem Rezidiv?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke für die Frage. Wer möchte darauf antworten? – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das kommt ein wenig darauf an. Wenn das ein resektables lokoregionäres Rezidiv wäre, würde man das gegebenenfalls operieren, wenn das lungenfunktionell funktioniert. Wenn das nicht der Fall ist – ich würde sagen, das ist überwiegend vermutlich nicht der Fall –, dann würden diese Patienten vermutlich eine Strahlentherapie, vielleicht auch eine definitive Radiochemotherapie bekommen. Wenn sie nur eine Strahlentherapie bekommen, wäre es nicht möglich, ihnen zum Beispiel einen Immuncheckpoint-Inhibitor zu geben, weil das nicht der Zulassung entsprechen würde. Das geht nur bei einer Strahlenchemotherapie, gefolgt von Durvalumab beim PD-L1 über 1 Prozent. So ergibt sich auch die Tatsache, dass es Patientengruppen gibt, die rezidivieren, die keinen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten. Das wäre lokoregionäres Rezidiv, also entweder Operation oder Strahlentherapie oder eventuell Strahlenchemotherapie.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Eberhardt, Sie möchten auch etwas dazu sagen?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich möchte kurz ergänzen: Herr Griesinger hat es ausführlich gesagt. Das ist eine sehr individuelle, patientenorientierte Entscheidungsfindung. Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Sievers vom GKV-Spitzenverband.

Herr Sievers (GKV): Das betrifft den gleichen Themenkomplex. Einmal noch zur Klarstellung bzw. um es selbst persönlich noch einmal festzustellen: Für die Patienten, die Fernmetastasen entwickeln, empfiehlt die S3-Leitlinie die systemische Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, gegebenenfalls in Kombination mit einer Chemotherapie. Bin ich in der Annahme richtig?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Absolut.

Herr Sievers (GKV): Okay. Dann habe ich die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – –

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Griesinger sagt „absolut“.

Herr Sievers (GKV): Herr Wörmann meldet sich noch.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Man kann das nicht immer absolut sagen. Patienten sind im Median 68 bis 70 Jahre alt. Die haben eine ordentliche Operation hinter sich, in der ihnen Lunge reseziert worden ist. Nicht jeder Patient ist fähig, eine Chemoimmuntherapie zu bekommen. Das muss man ganz klar sagen. Es wird auch Patienten geben, die unter Umständen ein systemisches Rezidiv haben, die unter Umständen keine Chemotherapie oder keine Chemoimmuntherapie bekommen, weil sie zu krank sind. Das ist genau der Punkt, weshalb wir so darauf pochen. Die Rezidivfreiheit, die Tatsache, dass sie metastasenfrei sind, ist für die Patienten von unschätzbarem Wert, weil eine Reihe von Patienten vom ECOG, von den Komorbiditäten her nicht behandlungsfähig ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch als Ergänzung zur S3-Leitlinie: Die S3-Leitlinie bezieht sich in der Rezidivaussage nur auf Patienten, die keine adjuvante Immuntherapie bekommen haben. Insofern passt das nicht komplett. Sie ist geschrieben worden, als wir die adjuvante Immuntherapie nicht als Standard hatten. Der einzige Standard, den wir bisher hatten, war, bei PD-L1-Expression bei über 50 Prozent das Atezolizumab zu geben.

Konkret: Wir würden einen Patienten, der unter einer adjuvanten Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor rezidiert, nicht wieder mit Immuncheckpoint-Inhibitor behandeln. Das macht keinen Sinn bei jemandem, der schon Resistenz gezeigt hat. Insofern ist Ihre Aussage grundsätzlich richtig, passt aber nicht mehr auf die jetzige Situation der Studie, wenn wir adjuvant behandelt haben.

Entschuldigung, wenn das zu professoral belehrend klingt. Aber es ist ganz wichtig, weil sich die Situation dadurch geändert hat, dass wir jetzt die adjuvante Option haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Deshalb sind wir hier zusammen, dass wir genau diese Dinge austauschen. Danke schön. – Ist die Frage damit beantwortet, Herr Sievers?

Herr Sievers (GKV): Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Griesinger hat ausgeführt, dass es Gründe dafür geben kann, warum die Patienten nicht für eine Behandlung infrage kommen. In der vorliegenden Studie waren die Patienten aber in einem guten Allgemeinzustand und im Schnitt deutlich jünger als die Patienten, die man in der Versorgung kennt.

Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum gibt es so eine deutliche Diskrepanz zwischen den Anteilen an Patienten mit Fernmetastasen und den Anteilen, die letztlich Immuncheckpoint-Inhibitoren bekommen haben? Können Sie etwas dazu ausführen, warum deutlich weniger Immuncheckpoint-Inhibitoren bekommen haben als Patienten, die Fernmetastasen entwickelt haben?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Sievers. Wer möchte antworten? – Frau Tränkl, bitte.

Frau Dr. Tränkl (MSD): Wir haben gehört, dass das Patientenkollektiv sehr heterogen ist, dass auch bei Fernmetastasen eine Vielzahl an möglichen Folgetherapien adäquat sein kann und Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht unbedingt gegeben werden müssen. Insofern sehen wir, dass die Folgetherapien das widerspiegeln, was der Versorgungsalltag bestätigt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Eberhardt, direkt dazu.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Die Fernmetastasierungen sind zum Beispiel auch die Hirnmetastasen. Das ist eine sehr individuelle Situation. Wenn die Patienten individuell isoliert Hirnmetastasen entwickeln, was nicht so selten ist, dann wird wieder eine Entscheidung getroffen, macht man eine stereotaktische Strahlentherapie oder operiert man und macht Strahlentherapie oder man fängt erst einmal mit einer Immuntherapie an und macht hinterher noch eine Strahlentherapie. Das ist eine extrem individuelle Entscheidungsfindung. Je nachdem, wie die Patientenselektion ist, kommen unterschiedliche Behandlungsoptionen ins Spiel.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Ich habe eine Frage von Herrn Vervölgyi vom IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Meine Kollegin, Frau Liberman, hatte technische Probleme. Ich würde an Sie abgeben, weil sie sich gemeldet hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Liberman, bitte.

Frau Liberman (IQWiG): Ich möchte gerne mit meiner Frage bei den Patienten mit Fernmetastasen bleiben und sie an die Kliniker richten. Wir haben im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 091 etwa ein Viertel aller Patienten mit Fernmetastasen, die keine Folgetherapie erhalten haben, das heißt, keine Radiotherapie oder systemische Therapie. Es wurde schon mehr dazu ausgeführt, aber ich möchte gerne fragen: Welche Patienten sind das, die nach einer Fernmetastase keine Folgetherapie brauchen? Wie schätzen Sie diesen Anteil, wie gesagt, etwa ein Viertel aller Patienten, im Vergleich zur deutschen Versorgung ein? – Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Liberman. – Wer möchte antworten? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Deshalb habe ich Herrn Griesinger ins Spiel gebracht, weil er das CRISP-Register hat. Dann könnten wir das nicht nur spekulativ, sondern mit Zahlen beantworten. Die haben wir bisher nicht. Grundsätzlich kann man sich ein Viertel der Patienten vorstellen. Es gibt verschiedenste Situationen. Die Situation ist durchaus so, dass auch Patienten von sich aus keine weitere Therapie möchten, gerade wenn sie durch die Erkrankung sehr belastet sind, zum Beispiel relevante Komorbidität haben, was diese Patienten häufig haben. Ich persönlich würde mir wünschen, dass der Anteil in Deutschland niedriger als 25 Prozent läge. Aber Zahlen habe ich dafür nicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Aus dem klinischen Alltag würde ich sagen, 25 Prozent sind auf jeden Fall zu erwarten. Ich möchte darauf hinweisen, es gibt tatsächlich die Situation, dass Patienten zum Beispiel eine singuläre ZNS-Metastase oder auch eine singuläre Knochenmetastase haben. Die lässt sich superstereotaktisch bestrahlen. Die haben keine weiteren Metastasen. Dann stellt sich die Frage, warum die eine Systemtherapie haben müssen. Dafür gibt es keine richtigen Daten. Es gibt sehr wohl Situationen, in denen wir auch in der Rezidivsituation nicht immer sofort eine systemische Therapie bei den Patienten einsetzen, die auch über die Komorbiditäten hinausgehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Liberman, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Liberman (IQWiG): Ich wollte nur klarstellen, dass sich meine Anfrage mit diesem Viertel der Patienten auf Patienten bezieht, die keine Folgetherapie einschließlich Radiotherapie hatten. Die haben keine Folgetherapie bekommen, auch keine Radiotherapie.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das wären dann die Patienten, die ich vorhin genannt habe, die aus irgendwelchen Gründen wegen der gehabten Operation, Chemotherapie, vielleicht auch Immuntherapie nicht mehr in der Lage sind, je nachdem, wann das Rezidiv auftritt, eine systemische Therapie oder überhaupt eine Folgetherapie zu erhalten. Ich möchte Herrn Wörmann absolut beipflichten, dass ich erwarten würde, dass es etwas weniger als 25 Prozent sind, aber ganz unplausibel erscheint mir das nicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Ich habe eine Frage von Frau Pitura.

Frau Pitura (KBV): Ich habe noch zwei weitere Fragen an die Kliniker. Das IQWiG hat im Gesamtfazit für Patienten im Anwendungsgebiet einen Schaden festgestellt. Ich wollte die Kliniker fragen, wie sie den Vorteil beim krankheitsfreien Überleben im Verhältnis zu den Nachteilen bei den Nebenwirkungen einstufen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Pitura. – Wer beantwortet das für das IQWiG?

Frau Pitura (KBV): Meine Frage richtete sich an die Kliniker, wie Sie das ins Verhältnis setzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Entschuldigung. Dann die Kliniker, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es wäre selbstverständlich eine große Ehre, wenn wir für das IQWiG antworten dürften, aber wir können das auch für uns. In der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale bekommt diese Pembrolizumab-Indikation ein A. Das ist die höchstmögliche Bewertung für eine kurative Therapie. Sie spiegelt das so wider, wie wir das aus klinischer Sicht sehen würden. Das ist ein neuer Standard geworden.

Wenn Patienten wie hier mit einer signifikanten Rate nach zwei und drei Jahren krankheitsfrei überleben, ist das das Größte, was wir in dieser Situation schaffen können. Das sehen wir für alle diese lokal begrenzten Hochrisikopatienten identisch wie für das nicht kleinzellige Lungenkarzinom. Insofern sehen wir einen ganz hohen Wert.

Sie haben vielleicht mitbekommen, dass uns das Thema der Nebenwirkungen schon über fünf Jahre intensiv beschäftigt. Das hat dazu geführt, dass wir in der S3-Leitlinie Supportivtherapien ein eigenes Kapitel mit über 60 Seiten nur Nebenwirkungen der Immuntherapie widmen, nicht, weil das so schwierig ist, sondern weil die gesamte Kunst darin besteht, die Nebenwirkungen so früh wie möglich zu erkennen. Das heißt, das geht über die Onkologie hinaus. Deshalb ist es in der S3-Leitlinie so intensiv verankert worden. Das betrifft die Allgemeinmedizin und alle anderen, die diese Patienten kennen und die uns heute die Autoimmunnebenwirkungen so früh wie möglich rückmelden müssen. Je eher wir das schaffen, umso besser ist die Prognose für diese Patienten – Prognose nicht für Mortalität, sondern für Morbidität, sodass wir möglichst wenig Cortison brauchen und häufig sogar nur mit dem Absetzen der Therapie diese Nebenwirkungen gut beherrschen. Es wird deutlich entspannter. Ich kann diese Bewertung des IQWiG nicht nachvollziehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann dem nur beipflichten. Es ist klar, wenn ich eine wirksame Substanz gegenüber Placebo gebe, habe ich mehr Nebenwirkungen. Das ist klar. Wenn Sie so möchten, ist das erst einmal ein Schaden, aber gegengerechnet werden müssen die Patienten, die nicht rezidivieren. Ich weiß die Zahlen der Patienten nicht mehr genau, die zu Tode gekommen sind, aber es sind auf jeden Fall deutlich mehr Patienten im Placeboarm versus im Checkpoint-Inhibitor-Arm.

Insofern würden wir klar sagen, wir haben keine neuen Sicherheitssignale. Es ist eine Therapie, die wir seit 2015 bei den Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom einsetzen. Das sind bald zehn Jahre. Wir sind alle Experten in der Behandlung. Wir kennen die Nebenwirkungen genau und können die selbstverständlich auch in der adjuvanten Situation beherrschen. Hier zu einem Schaden zu kommen, ich kann Herrn Wörmann nur beipflichten, können wir aus Sicht des Patienten und des Behandlers nicht nachvollziehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Im Gegenteil. Wir haben die Möglichkeit, die Patienten damit in ein längerfristiges Überleben zu bringen. Wir alle haben Patienten, die mittlerweile Langzeitüberlebende sind, sozusagen unter der dann durchgeführten Checkpoint-Inhibitor-Therapie. Deshalb würden wir das auf jeden Fall in so einer Situation machen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura (KBV): Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe noch eine weitere Frage an die Kliniker. Herr Niemann hat das Thema der Tumor-Stadien-Einteilung bereits aufgeworfen. Die Staging-Kriterien sind während der Studienlaufzeit überarbeitet worden. Die aktuell gültige

8. Auflage der Staging-Kriterien ist jetzt in Kraft getreten, aber in der Studie wurden die Patienten aus Konsistenzgründen weiterhin anhand der 7. Auflage in die Studie eingeschlossen. Hier sah das IQWiG eine Unsicherheit, weil es zwischen der 7. und der 8. Auflage Unterschiede in den Staging-Kriterien gibt, die hier zu einer Änderung der Tumor-Klassifikation von einem Teil der Patienten führen könnten. Dann wäre ein Teil der Patienten nicht mehr vom Anwendungsgebiet umfasst.

Deshalb hat das IQWiG eine Unsicherheit in der Aussagesicherheit der Studienergebnisse gesehen. Es wurden 30 Prozent der Patienten mit Tumor-Stadium IIIa eingeschlossen, und nach achter Klassifikation wären da Tumoren im Stadium IIIb dabei. Diese wäre dann nicht mehr vom Anwendungsgebiet umfasst.

Deshalb wäre meine Frage an die Kliniker, ob Sie sagen können, ob es sehr viele Patienten betrifft, die nach der 7. Auflage noch IIIa zuzuordnen sind, aber nach der 8. Auflage dann IIIb zugeteilt würden. Das IQWiG hat das mit 19 bis 25 Prozent eingeschätzt. Deshalb wollte ich fragen, ob Sie annehmen würden, ob es mehr als 20 Prozent der Patienten sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich gebe das weiter. Der Spezialist der Klassifikation ist Herr Eberhardt. Das müssen Sie sich jetzt anhören. Entschuldigung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gerne. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das ist eine ganz kleine Gruppe. Das sind die T3 N2 Patienten. Das sind vielleicht, wenn überhaupt, 5 bis 10 Prozent der Patienten. Das ist eine ganz kleine Gruppe von Patienten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Ist damit die Frage geklärt, Frau Pitura?

Frau Pitura (KBV): Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Liberman vom IQWiG hat sich noch einmal gemeldet.

Frau Liberman (IQWiG): Ich möchte die Frage von Frau Pitura aufgreifen und diese an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Wie sind die Zahlen der Patienten im Stadium IIIb nach der 8. Auflage der Klassifikation?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Wer möchte antworten? – Frau Tränkl.

Frau Dr. Tränkl (MSD): Die Zahlen habe ich nicht im Kopf, sie sind allerdings im Modul 3 dargestellt. Da sieht man sowohl nach Klassifikation 7 als auch 8 eine Tabelle, der man entnehmen kann, wie viele Patienten es mit der Umklassifizierung betrifft. Wenn wir genug Zeit haben, würden wir das herausuchen und Ihnen mitteilen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wenn Sie das machen wollen, können Sie das gerne tun. Sie können diese Daten bis Freitag nachreichen. – Herr Sievers hat sich gemeldet.

Herr Sievers (GKV): Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. In Ihrer Stellungnahme bringen Sie die Therapieoptionen Atezolizumab und Osimertinib ins Spiel. Können Sie vielleicht den Stellenwert in der deutschen Versorgung einmal darlegen?

Darüber hinaus habe ich eine Frage zur Testung auf therapierbare Mutationen und den PD-L1-Status. Ist das ein Standardvorgehen bei resezierbaren Tumoren?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann die erste Frage beantworten. Wir haben für die adjuvante Therapie bisher drei Optionen gehabt. Wir haben jetzt für die EGFR-Positiven Osimertinib neu. Wir haben für die ALK-Positiven jetzt zusätzlich das Alectinib, sodass wir im Moment sagen, diese kommen nicht in die adjuvante Immuntherapie hinein. Das ist ausgeschlossen. Das muss auch getestet werden. Wir verlangen das, weil wir sonst diese

Entscheidung nicht treffen können. In unseren Leitlinien wird explizit gesagt, dass das vor Einleitung der adjuvanten Therapie erforderlich ist.

Herr Griesinger schaut die Versorgung mit dem Register noch intensiver an. Wir erwarten, dass ALK und EGFR getestet wird und dass der PD-L1-Status da ist. Das ist notwendig, weil zum Beispiel die Bedingung für Atezolizumab 50 Prozent PD-L1-Positiv erfordert. Das heißt, Sie können das nicht einsetzen, ohne diesen Marker bestimmt zu haben. Damit ist es nicht einfach nur interessant, sondern prädiktiv für die weitere Therapie.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Wörmann. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann dem nur beipflichten. Das hat immerhin auch dazu geführt, dass innerhalb des Nationalen Netzwerks Genomische Medizin die Testung der frühen Stadien auch im Rahmen des integrierten Versorgungsvertrages reimbursed wird. Insofern ist jetzt klar, EGFR, ALK und PD-L1 als Minimalprogramm. Viele Kliniken machen sogar schon eine breitere Testung in der Situation, aber diese drei Biomarker sind klarer Standard bei Patienten der frühen Stadien.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hecker vom pU möchte gerne ergänzen.

Frau Hecker (MSD): Nicht zu der Diskussion. Ich möchte gerne den Anteilswert nachliefern, über den wir vorhin bezüglich der Umklassifizierung gesprochen haben. Der Anteil der Patienten in der kompletten Studie KEYNOTE 091 von IIIa in IIIb liegt unter 5 Prozent.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Prima. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Liberman.

Frau Liberman (IQWiG): Eine neue Frage und eine kurze Rückfrage: Habe ich das richtig verstanden, weniger als 5 Prozent der Patienten im Stadium IIIa sind nach der Klassifikation nach der 8. Auflage nun IIIb? 5 Prozent bezogen auf die IIIa-Population? – Danke Ihnen.

Dann stelle ich meine nächste Frage: Die Frage geht auch an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar in Bezug auf die vorgelegten Daten. In Ihrer Stellungnahme argumentieren Sie zur Bedeutung der Toxizität von Pembrolizumab, dass es keine negativen Effekte bei der Lebensqualität gibt. Für die patientenberichteten Endpunkte haben Sie MMRM-Analysen vorgelegt. Die Responderanalysen waren in der Studienplanung nicht präspezifiziert.

In der Studie KEYNOTE 091 wurde Pembrolizumab ein Jahr verabreicht. Die patientenberichteten Endpunkte wurden bis zu fünf Jahren erhoben. In diese vorgelegten MMRM-Analysen fließen auch diese fünf Jahre Beobachtung ein. Das ist eine Konstellation in der Auswertung zu patientenberichteten Endpunkten, beispielsweise zur ersten Verschlechterung, die auch ein anderes Bild ergeben könnte. Das IQWiG hat in den Allgemeinen Methoden eine starke Präferenz für Responderanalysen beschrieben. Auch Sie haben in früheren Pembrolizumab-Verfahren Responderanalysen vorgelegt, auch wenn diese nicht in der Studienplanung prädefiniert waren. Daher meine Frage: Bitte erläutern Sie, weshalb Sie in diesem Verfahren keine Responderanalysen für die patientenberichteten Endpunkte vorgelegt haben. – Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe von MSD zwei Meldungen, Frau Frénoy und Frau Hecker. Wer möchte?

Frau Frénoy (MSD): Ich möchte das Wort an Frau Hecker übergeben. Sie hatte Probleme mit dem Chat.

Frau Hecker (MSD): Ich möchte zu Frau Liberman ergänzen: Diese 5 Prozent, die ich genannt habe, beziehen sich auf die ITT, also auf die gesamte Studienpopulation; nur um das richtigzustellen. – Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ist damit jetzt die Frage beantwortet, Frau Liberman?

Frau Liberman (IQWiG): Dann habe ich doch eine Nachfrage. Interessant wäre das für uns in Bezug auf die relevante Teilpopulation. Das wäre das eigentlich Relevante, was wir gerne wissen würden. Aber Sie haben jetzt 5 Prozent auf die Gesamtpopulation.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Können Sie das noch genauer erläutern? – Frau Hecker, bitte.

Frau Hecker (MSD): Wir prüfen, ob wir das für die vorliegende Zulassungspopulation nachliefern können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das müsste bis spätestens Freitag dieser Woche erfolgen. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Tränkl und Frau Liberman haben sich noch einmal gemeldet. Frau Tränkl, bitte.

Frau Dr. Tränkl (MSD): Die Frage zur MMRM-Analyse steht noch aus. Ja, es ist richtig, dass wir in der Vergangenheit häufig Responder-Analysen geliefert haben. Das war allerdings unser Vorgehen im palliativen Setting. Im kurativen Setting sehen wir die MMRM-Analyse als adäquate Analyse an, das wurde auch in der Nutzenbewertung so akzeptiert. Die Responder-Analyse liefert nur die Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Bei der MMRM-Analyse werden auch die Ergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt berücksichtigt, und das sehen wir im kurativen Setting als adäquat an.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Liebermann, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Frau Liberman (IQWiG): Ja, weil die Frage noch ausstand. Wir haben eine besondere Konstellation mit dieser begrenzten Behandlungsdauer und einer erfreulich langen Beobachtungsdauer. Deshalb können die Responder-Analysen ganz andere Ergebnisse liefern, denke ich. – Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gut, dann haben wir das so weit klären können. – Gibt es jetzt noch Fragen? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, die wichtigsten Aspekte dieser Anhörung aus seiner Sicht zusammenzufassen und darzulegen. Sie haben das Schlusswort für die Zusammenfassung der Anhörung.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank für diese Diskussion. Ich möchte drei Punkte der Diskussion hervorheben: Erstens haben wir von den Klinikern gehört, dass sie Pembrolizumab im adjuvanten Setting im klinischen Alltag verwenden, wahrscheinlich auch deshalb, weil für 70 Prozent der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression kleiner als 50 Prozent keine andere Immuntherapie verfügbar ist.

Zweitens haben die Kliniker bestätigt, dass die Nebenwirkungen gut behandelbar sind. Herr Professor Wörmann hat von einem 60-Seiten-Katalog gesprochen, in dem alles erläutert wird und die Erfahrungen der Kliniker, wie gut sie mit den Nebenwirkungen umgehen können. Die Erfahrung über die Jahre und Anwendungsgebiete hinweg erlaubt es den Klinikern, den Nebenwirkungen vorzubeugen und sofort einzugreifen, wo es nötig ist.

Drittens. Das Wichtigere sind vor allem die Ergebnisse der KEYNOTE 091, die für Pembrolizumab in der Adjuvanz sprechen. Wir haben von diesen 13 zusätzlichen Monaten Rezidivfreiheit gesprochen. Herr Professor Wörmann meinte auch, das krankheitsfreie Überleben ist der validere Endpunkt. Das bedeutet, Patienten überleben ein Jahr länger frei von Krankheit. Das bedeutet ein Jahr ohne weitere Eingriffe oder Folgetherapien. Auch zeigen wir in der Studie KEYNOTE 091, dass mehr Patientinnen und Patienten unter Pembrolizumab überleben als diejenigen, die keine Immuntherapie bekommen. Deshalb ist es wahrscheinlich der Fall, dass der Magnitude of Benefit Scale der ESMO diesen Grad A, gegeben hat, wie wir heute gehört haben.

Deshalb bleiben wir als pU zuversichtlich, dass der G-BA die Vorteile dieser Therapie und dieser Studie in seiner Bewertung betrachten wird. Wir bedanken uns bei allen Teilnehmern und sind auf die nächste Anhörung gespannt, die gleich kommt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Ich darf mich bei allen Beteiligten, insbesondere den Klinikern und den Beteiligten aus dem Ausschuss herzlich für diese intensive Erörterung bedanken, die uns viele zusätzliche Aspekte deutlich gemacht hat. Wir werden das im Unterausschuss werten, diskutieren und dann zu einer entsprechenden Bewertung kommen. Ich darf mich herzlich bedanken, schließe hiermit die Anhörung und wünsche Ihnen einen schönen Tag und eine gute Woche.

Schluss der Anhörung: 12:28 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-258-z Pembrolizumab

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

Pembrolizumab

[zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach Resektion]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

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:

Osimertinib: Beschluss vom 16.12.2021

Atezolizumab: Beschluss vom 05.01.2023

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:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<p>Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 12. Oktober 2023:</p> <p>KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with non-small cell lung carcinoma who are at high risk of recurrence following complete resection and platinum based chemotherapy (for selection criteria, see section 5.1).</p> <p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.</p>
Monoklonale Antikörper	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<p><u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) im Frühstadium</u></p> <p>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.</p>
Osimertinib L01EB04 Tagrisso	<p>TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.</p>
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 PlatiCept	<p>Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht kleinzellig): Im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika oder zusätzlich zu einem entsprechenden chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie. Cisplatin mit Paclitaxel ist eine etablierte Kombinationschemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms.</p>
Vinorelbin	<p>Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von:</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01CA04 Navelbine	- als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie
----------------------	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-052 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 31. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	51

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI/KI	Konfidenzintervall
CRS	neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy
CrI	Kredibilitätsintervall
CSC	neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy
DFS	Disease-free survival
EBMC	Evidence Based Medicine Committee
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Locally advanced
LRFS	Local-regional recurrence survival
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
PORT	Postoperative radiation therapy
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) in den Tumorstadien IB (T2 \geq 4cm), II oder IIIA nach vollständiger Resektion

Hinweise zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt. Informationen hinsichtlich Erwachsenen im Anwendungsgebiet, die eine Mutation (bspw. EGFR) aufweisen, sind ebenfalls 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.

Die Erstrecherche wurde am 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 17.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3548 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. 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. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Lei, T. et al., 2021 [11].

Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Meta-analysis to reassess the data of PORT in stage III-N2 NSCLC patients, to figure out whether these patients can benefit from PORT.

Methodik

Population:

- completely resected III-N2 NSCLC patients

Intervention/Komparator

- postoperative radiotherapy ((neo-) adjuvant chemotherapy was allowed)

Endpunkte:

- overall survival (OS) or disease-free survival (DFS) or local-regional recurrence survival (LRFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, PubMed, and the Cochrane Library published studies before November 6, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven randomized controlled trials (1,318 participants)

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | Details and results of certain included studies.

Author	Recruitment	Phase of trials	Median age	N	RT technique		Chemotherapy Regimen	Primary end-point	DFS		OS		LRF5	
					Linac	RT technique			HR	HR	HR	HR		
Debevec et al. (13)	1988 to 1992	NA	59 (35–80)	35	Linac	without chemotherapy	NA	NA	0.91 (0.44–1.87), NA	NA	NA	NA	NA	
Stephens et al. (14)	July 1996 to October 1993	NA	62	52	megavoltage x-ray/Cobalt	without chemotherapy	NA	NA	0.74 (0.48–1.15), P = 0.18	0.65 (0.29–1.05), P = 0.07	NA	NA	NA	
Perry et al. (15)	May 1998 to June 2000	Phase III	NA	54	NA	sequential chemoradiotherapy	NA	NA	0.95 (0.40–2.28), P = 0.91	NA	NA	NA	NA	
Shen et al. (16)	April 2004 to March 2009	Phase III	NA	18	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	OS and DFS	0.67 (0.45–0.98), P = 0.041	0.69 (0.457–1.044), P = 0.073	HR = 0.48 (0.28–0.83), P = 0.009	NA	NA	NA	
Sun et al. (17)	June 2009 to September 2014	Phase II	60 (35–78)	69	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	DFS	0.94 (0.58–1.52), P = 0.400	1.33 (0.71–2.49), P = 0.38	0.75 (0.36–1.58), NA	NA	NA	NA	
Hui et al. (18)	January 2009 to December 2017	Phase III	NA	50	3D-CRT/sIMRT	sequential chemoradiotherapy	DFS	0.85 (0.65–1.10), 1-sided P = 0.10	1.01 (0.68–1.51), P = 0.94	0.71 (0.51–0.97), P = 0.03	NA	NA	NA	
Le Pechoux et al. (19)	August 2007 to July 2018	phase III	61 (36–85)	180	3D-CRT	prior (neo)-adjuvant CT	DFS	0.85 (0.67–1.07), P = 0.16	NA	NA	NA	NA	NA	

NA, not available.

TABLE 2 | The detail of radiotherapy and chemotherapy of included studies.

Trial	Radiotherapy dose			Prescription Technique	Clinical target volume	Chemotherapy
	Total dose (Gy)	Fractions	Durations (weeks)			
Debevec et al. (13)	30	10 or 12	2	Linac	isolateral hilum and mediastinum	No chemotherapy
Stephens et al. (14)	40	15	3	megavoltage X-ray and Cobalt	NA	No chemotherapy
Perry et al. (15)	50	25	5	NA	the mediastinum, supraclavicular fossae, and ipsilateral hilum	Paclitaxel and carboplatin
Shen et al. (16)	50.4	28	6	3DCRT with linac	ipsilateral mediastinum, hilum and subcarinal lymph node area	paclitaxel and cisplatin
JongMu Sun et al. (17)	50	25	5	3DCRT with linac	mediastinal lymphatic stations and the immediately adjacent lymph node stations	Adjuvant paclitaxel and carboplatin
Hui et al. (18)	50	25	6	3D-CRT/sIMRT	Ipsilateral hilum, subcarinal region and ipsilateral mediastinum	platinum based chemotherapy
Le Pechoux et al. (19)	54	27–30	6	3D-CRT	NA	prior (neo)-adjuvant CT was allowed

NA, not available.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
C. Le Pechoux 2020	+	?	+	+	+	+	+
Jong-Mu Sun 2017	+	?	+	+	+	+	+
Michael C. Perry 2007	+	?	+	+	+	?	+
Miha Debevec 1996	+	+	?	?	+	?	+
RJ Stephens 1996	+	+	+	+	+	?	+
Wen-yi Shen 2014	+	?	+	+	+	?	+
Z. Hui 2019	+	?	+	+	+	+	+

FIGURE 2 | Risk of bias assessment of included studies.

Studienergebnisse:

- Analyses show no benefit of PORT on OS (HR, 0.87; 95% CI, 0.71 to 1.07; p = 0.18)
- Significantly different effect of PORT on DFS (HR, 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.97; p = 0.02) and LRFS (HR, 0.64; 95% CI, 0.50 to 0.81; p = 0.0003).
- There is not enough evidence of a difference in the effect on survival by the utility of chemotherapy along with PORT though subgroup analysis of no chemotherapy group, concurrent chemoradiotherapy and sequential chemoradiotherapy group.

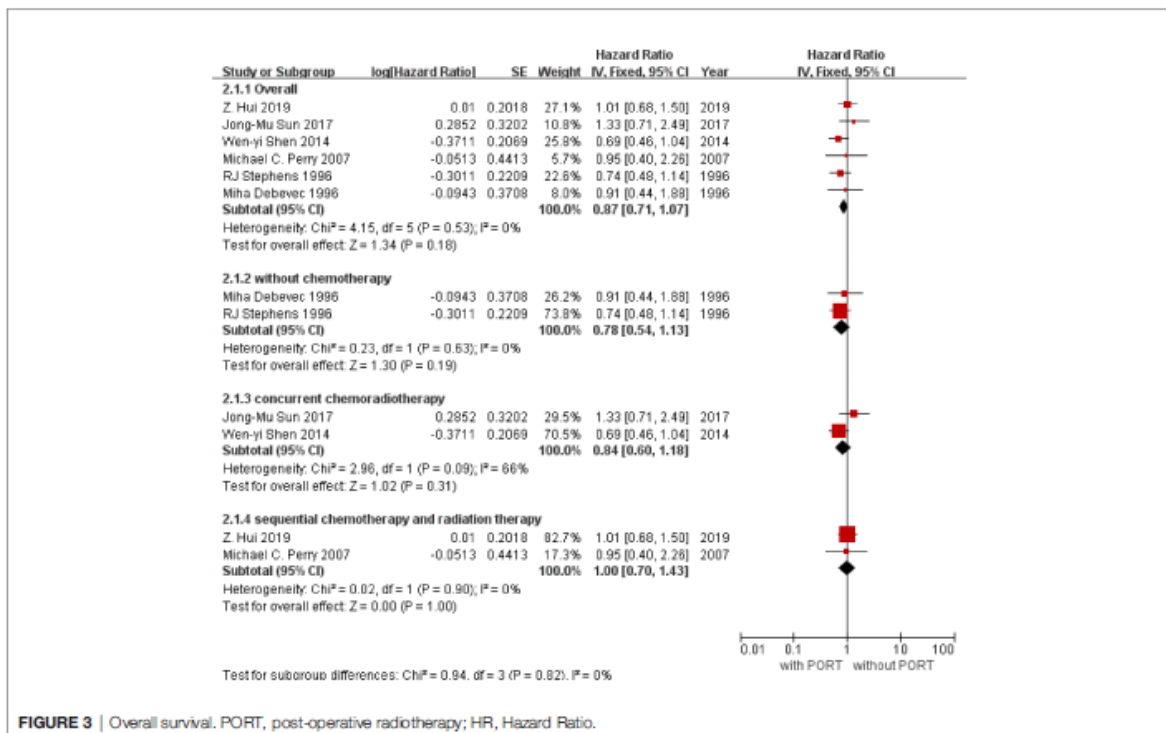


FIGURE 3 | Overall survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.

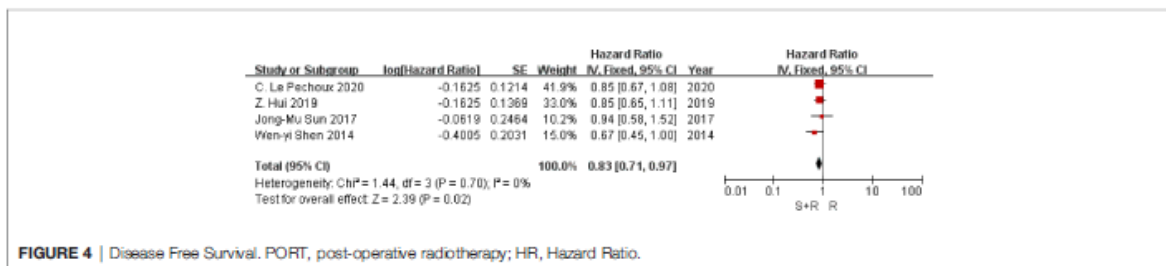


FIGURE 4 | Disease Free Survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.

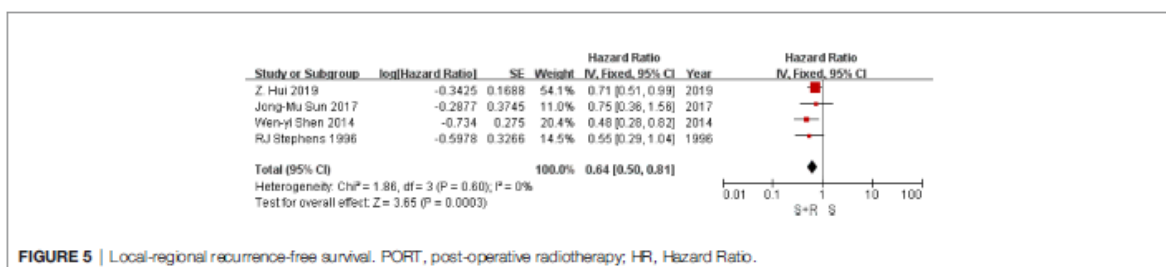


FIGURE 5 | Local-regional recurrence-free survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.

Fazit der Autoren

Our findings illustrate that in the postoperative treatment for patients with stage III-N2 NSCLC, PORT contributes to a significantly increased DFS and LR and may not associate with an improved OS, indicating a cautious selection.

Cheng H et al., 2019 [1].

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
Br.19 [11]	Placebo	N = 350	62	IB to IIIA	200(57.1%)	150(42.9%)	DFS	N = 59	4.7 (range, 0.1–6.3)	4.8
	gefitinib	N = 251	66	IB to IIIA	43(17%)	208(83%)	OS and DFS	N = 7		
Li [9]	placebo	N = 252	67	IB to IIIA	44(17%)	208(83%)	OS and DFS	N = 8	2.5 (range, 0.3–4.39)	6
	chemotherapy-gefitinib	N = 30	59.5	IIIA N2	30	0	DFS	N = 30		
Feng [8]	chemotherapy	N = 30	54.6	IIIA N2	30	0	DFS	N = 30	2	NA*(Range, 4-8)
	Chemotherapy-icotinib	N = 21	57	IB to IIIA	21	0	DFS	21		
CTONG1104 [12]	chemotherapy	N = 29	55	IB to IIIA	18	2	DFS	20	3.04(IQR 1.98–3.73)	21.9
	gefitinib	N = 111	58	II-III A (N1–N2)	0	0	DFS	N = 111		
EVAN [13]	Vinorelbine plus cisplatin	N = 111	60	II-III A (N1–N2)	111	0	DFS	N = 111	2.75(IQR1.48-3.59)	23.9(IQR20.7–24)
	erlotinib	N = 51	59	IIIA	0	0	2 year DFS	N = 51		
	Vinorelbine plus cisplatin	N = 51	57	IIIA	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 -> Die untersuchte Gesamtpopulation ist nicht auf Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation beschränkt.
- 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?

Li R et al., 2019 [6].

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.

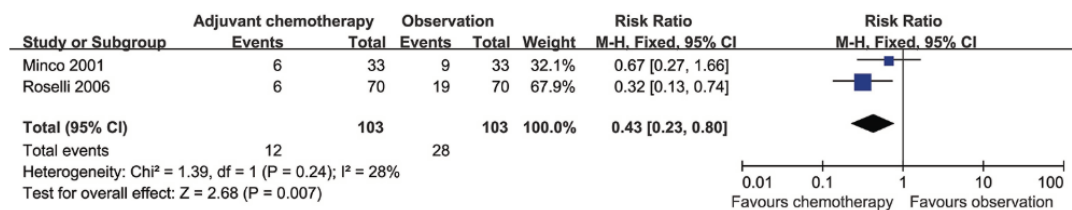


Figure 4 Forest plot of local recurrence associated with adjuvant chemotherapy compared with observation in stage IB NSCLC patients. NSCLC, non-small cell lung cancer.

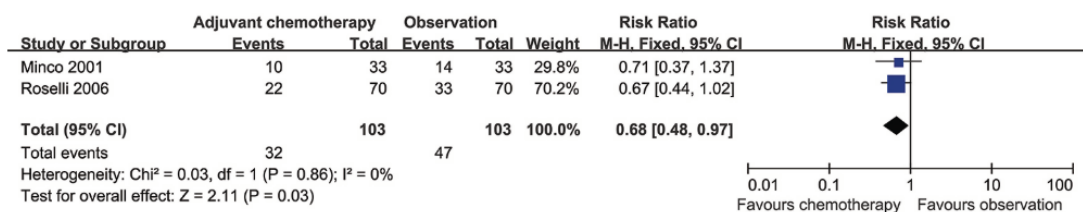


Figure 5 Forest plot of distant metastasis associated with adjuvant chemotherapy compared with observation in stage IB NSCLC patients. NSCLC, non-small cell lung cancer.

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.

Lu D et al., 2019 [7].

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:

Table 1 Main characteristics of all the studies included in the meta-analysis

Study	EGFR mutation (%)	Usage of drug	Median treatment duration	Size	Design	Women (%)	Stage			Control arm	TKI arm number	Control arm number
							I	II	III			
Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	100	E	12 m	102	RCT	NA	0	0	102	C	51	51
Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁸	100	G	18 m	222	RCT	58.5	0	74	143	C	111	111
Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁹	16.5	E	11.9 m	973	RCT	65.1	499	320	153	P	623	350
Feng et al (2015) ²⁰	100	I	8 m	39	RCT	30.7	17	10	12	C	21	18
Ly et al (2015) ²¹	100	G/E/I	18 m	138	RCS	41.6	69	21	48	C	31	107
Li et al (2014) ²²	100	G	6 m	60	RCT	40.9	0	0	60	C	30	30
Goss et al (2013) (BR19) ²³	4	G	4.8 m	503	RCT	46.1	260	175	67	P	251	252
D'Angelo et al (2012) ²⁴	100	G/E	18.6 m	286	RCS	73.4	213	32	42	P	84	202
Jainjigan et al (2011) ²⁵	100	G/E	20 m	167	RCS	68.1	117	25	25	P	56	111

Abbreviations: C, chemotherapy; E, erlotinib; G, gefitinib; I, icotinib; P, placebo; RCS, retrospective comparative study; RCT, randomized controlled trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

- The overall EGFR mutation rate was 48.62%

Qualität der Studien:

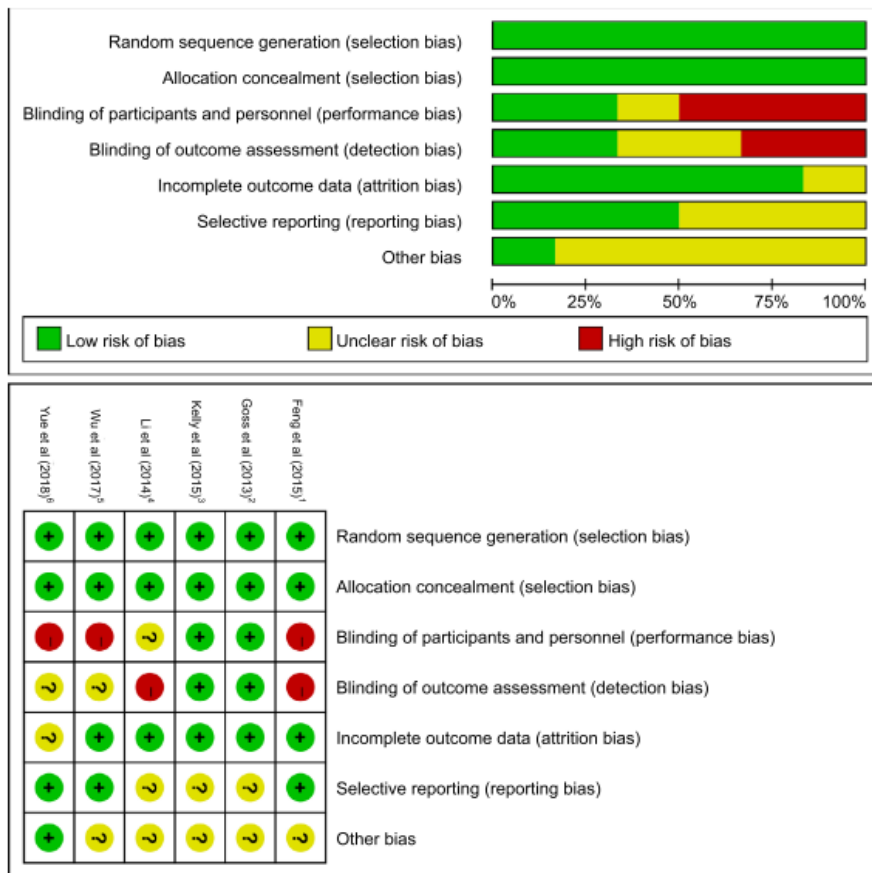


Figure S1 Risk-of-bias graph and summary for the included randomized control trials.

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.

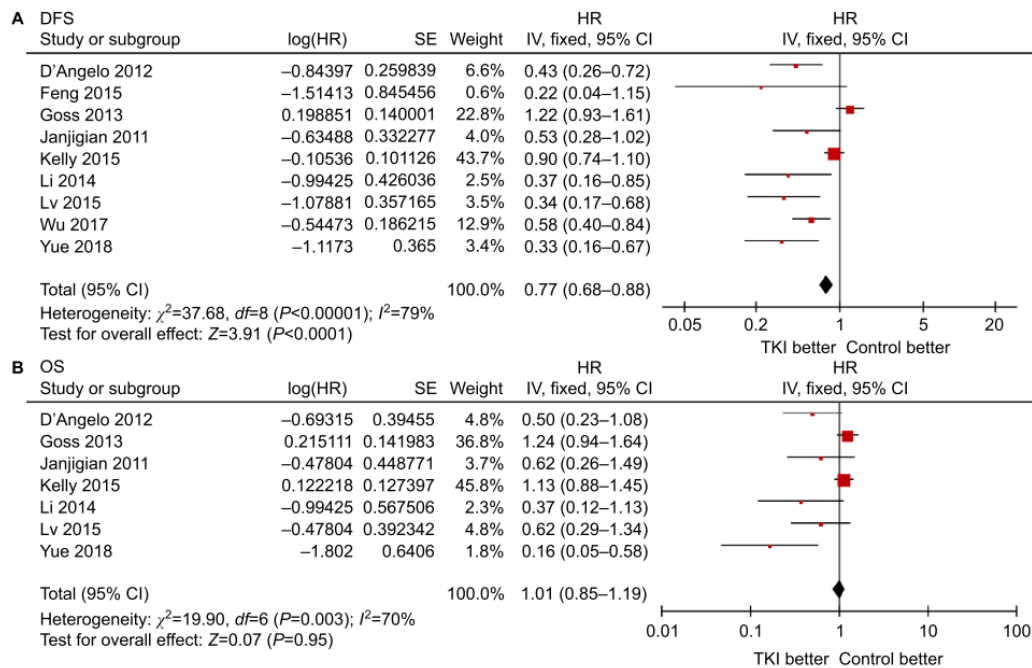


Figure 2 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in patients with NSCLC after radical resection.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

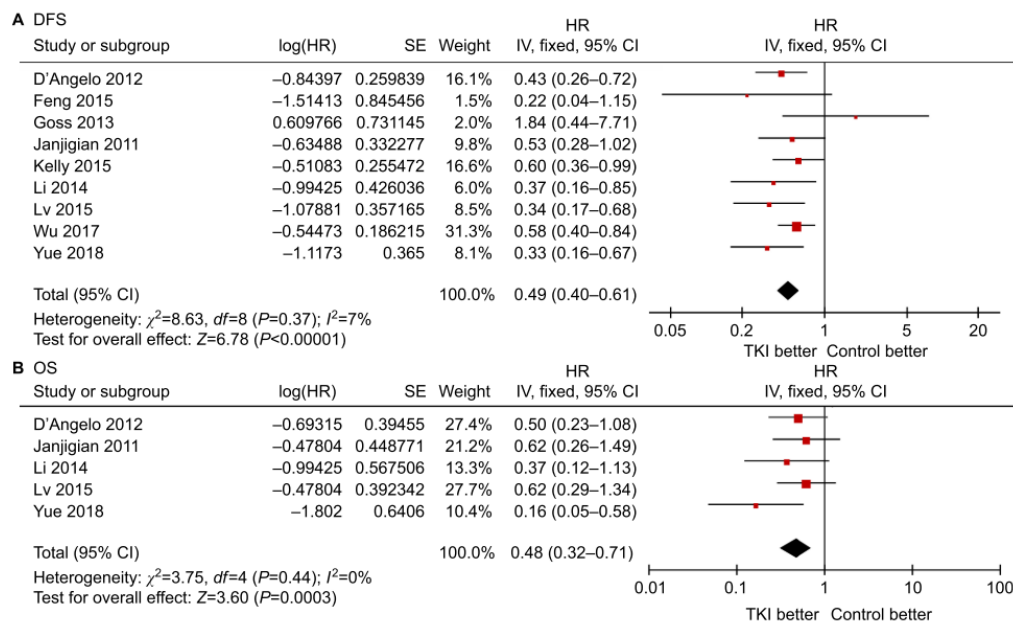


Figure 3 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in patients with EGFR-mutant NSCLC after radical resection.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

- 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.

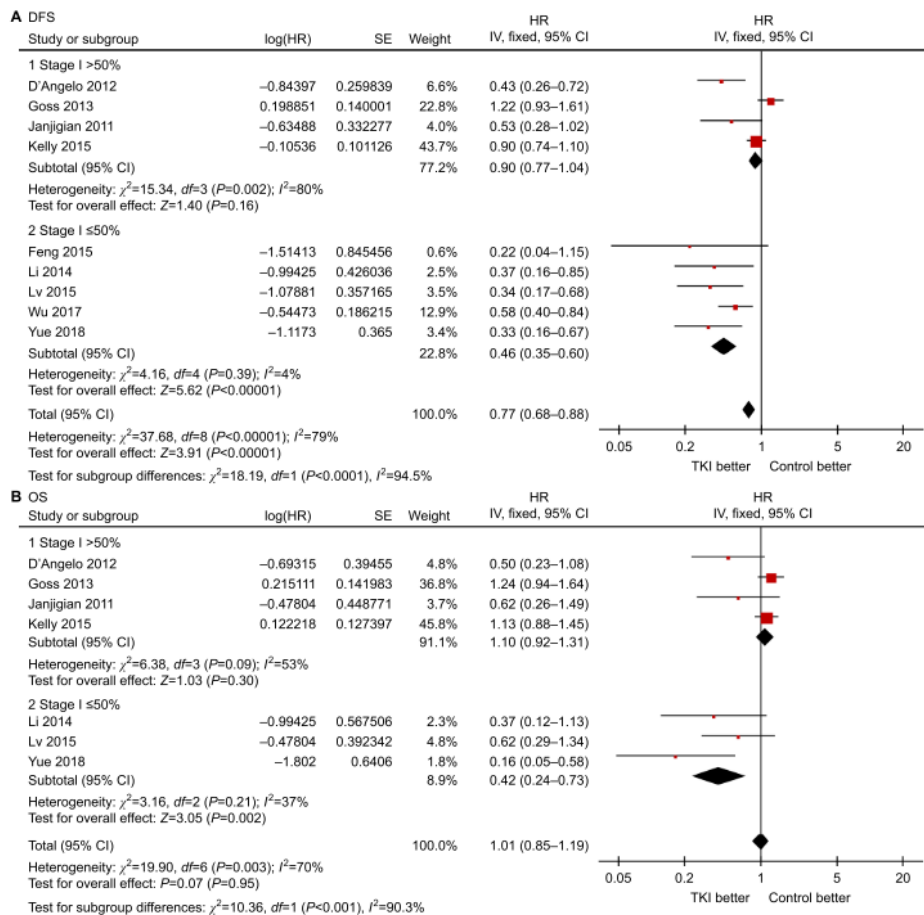


Figure 4 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in subgroups in which >50% and <=50% of patients were diagnosed with stage I NSCLC after radical resection.

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

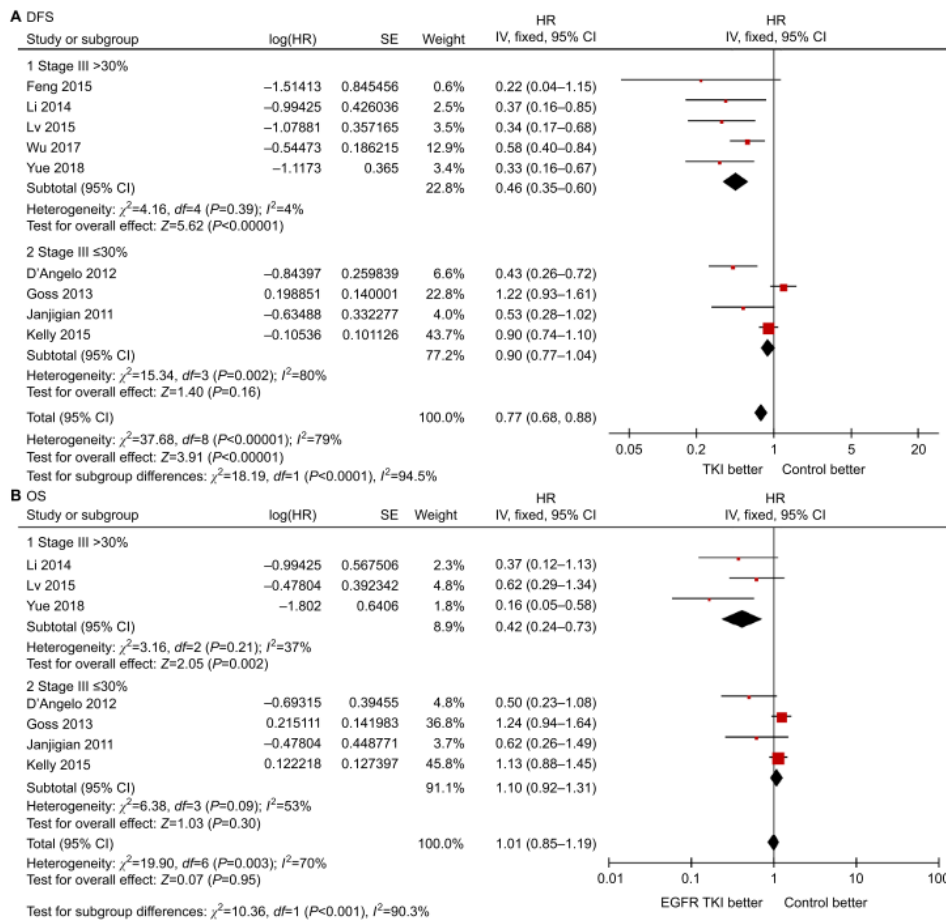


Figure 5 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in subgroups in which >30% and <30% of patients were diagnosed with stage III NSCLC after radical resection.

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.

Kommentare zum Review

- Die untersuchte Gesamtpopulation ist nicht auf Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation beschränkt. Siehe „Charakteristika der Population“.
- Etwa 24% der untersuchten Population entstammen retrospektiven Kohortenstudien, die mit einem erhöhten Verzerrungspotential ggü. RCTs einhergehen.

3.3 Leitlinien

Daly ME et al., 2022 [2].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non–small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium und Patientenvertretung dargelegt;
- Interessenkonflikte und Angaben zur Finanzierung dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren:
“[...] reviewed and approved by the Expert Panel and the ASCO Evidence Based Medicine Committee (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 Gültigkeitsdauer 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:

- PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021) of SRs and phase II and III randomized clinical trials (RCTs)

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

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.

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).

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 4.2. Patients with resected stage III NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation may be offered adjuvant osimertinib after platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; 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).

Referenzen der Empfehlungen

18. Auperin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:2181-2190, 2010
27. Früh M, Betticher DC, Stupp R, et al: Multimodal treatment in operable stage III NSCLC: A pooled analysis on long-term results of three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). *J Thorac Oncol* 14:115-123, 2019
31. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al: Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 33:4194-4201, 2015
32. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 374:379-386, 2009
33. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:442-450, 2007
35. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, et al: Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:365-369, 2002
37. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al: Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial. *Lancet* 386:1049-1056, 2015

41. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al: A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 118:6126-6135, 2012
45. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1453-1461, 2003
48. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:703-708, 1993
49. 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
56. Ou W, Sun HB, Ye X, et al: Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:1033-1041, 2010
57. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, 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* 7:719-727, 2006
58. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al: Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big lung trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:173-182, 2004
59. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
60. Pisters KM, Kris MG, Gralla RJ, et al: Randomized trial comparing postoperative chemotherapy with vindesine and cisplatin plus thoracic irradiation with irradiation alone in stage III (N2) non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 56:236-241, 1994
61. Lad T: The comparison of CAP chemotherapy and radiotherapy to radiotherapy alone for resected lung cancer with positive margin or involved highest sampled paratracheal node (stage IIIA). *LCSG 791. Chest* 106:302s-306s, 1994
62. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA nonsmall-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The adjuvant navelbine International trialist association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:695-701, 2008
147. Sorenson JB, Rayn J, Pilegaard HK, et al: Surgery for NSCLC stages T1-3N2M0 having preoperative pathologically verified N2 involvement: A prospective randomized multinational phase III trial by the Nordic Thoracic Oncology Group. *J Clin Oncol* 31 (15_suppl; abstr 7504), 2013
148. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al: Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e3145-e340S, 2013
149. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, et al: An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:55-63, 2012
150. Chiang A, Detterbeck F, Stewart T, et al: Non-small cell lung cancer, in Devita VT Jr, Lawrence T, Rosenberg S (eds): *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (ed 11). Baltimore, MD, Lippincott, Williams & Wilkins, 2019
151. Kozower BD, Lerner JM, Detterbeck FC, et al: Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e369S-e399S, 2013
152. Kim AW, Detterbeck FC: Surgery for T4 and N3 non-small cell lung cancer, additional pulmonary nodules and isolated distant metastases, in Kernstine K, Reckamp K, Thomas CJ (eds): *Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management*. New York, NY, Demos Medical Publishing, 2011, pp 161-182
153. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al: Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: Long-term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 25:313-318, 2007
154. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al: Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 225-233, 1999
155. Moreno AC, Morgensztern D, Yu JB, et al: Impact of preoperative radiation on survival of patients with T3N0 .7-cm non-small cell lung cancers treated with anatomic resection using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res* 184:10-18, 2013

156. Moreno AC, Morgensztern D, Boffa DJ, et al: Treating locally advanced disease: An analysis of very large, hilar lymph node positive non-small cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *Ann Thorac Surg* 97:1149-1155, 2014
157. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383:1561-1571, 2014
158. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al: Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:3138-3145, 2010
159. Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al: Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 7:716-722, 2012
160. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, et al: Superior sulcus tumors: Treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:31-36, 1990
161. Palumbo VD, Fazzotta S, Fatica F, et al: Pancoast tumour: Current therapeutic options. *Clin Ter* 170: e291-e294, 2019
162. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al: Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:1147-1153, 2000
163. Wright CD, Mathisen DJ: Superior sulcus tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2:43-49, 2001
164. Ginsberg RJ: Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12: S33-S40, 1995 (suppl 2)
165. Kappers I, Belderbos JS, Burgers JA, et al: Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: Favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung Cancer* 59:385-390, 2008
166. Shimizu K, Nakata M, Maeda A, et al: Induction chemoradiation therapy with cisplatin plus irinotecan followed by surgical resection for superior sulcus tumor. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 16:326-330, 2010
169. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al: Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: A review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 33:870-876, 2015
171. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al: LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol* 31: S1142-S1145, 2020 (suppl 4)

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2022 [4,5].

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentiertere 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 langfristige die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz 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. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021

LoE

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

GOR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/O), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

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

Tabelle 8: Konsensusstärke

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

Empfehlungen

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.3 Stadium I/II

8.3.2 Therapie bei funktionell operablen Patienten

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

8.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden.	
Level of Evidence 3b	[624]	
	Starker Konsens	

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion soll Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[653] , [654] , [655] , [656] , [657]	
	Starker Konsens	

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
Level of Evidence	[658] , [659] , [660]	
	Starker Konsens	

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[654] , [655] , [661] , [656]	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium II und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[662]	
	Konsens	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Patienten im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[663]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

624. Gould PM, Bonner JA, Sawyer TE, Deschamps C, Lange CM, Li H. Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:91-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477011>
653. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter H, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/>
654. Burdett S, Pignon J, 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.* 2015;(3):CD011430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730344/>
655. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins J, Johnson D, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010;375(9722):1267-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627/>
656. Sedrakyan A, Van Der MJ, 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.* 2004;128:414-419. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354101>
657. Pignon JP, Stewart LA. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis (Comment to Marino, P, *Cancer*, Vol 76, p 593 - 601). *Cancer.* 1996;77:2413-2414. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625152>
658. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736927/>
659. Salazar M, Rosen J, Wang Z, Arnold B, Thomas D, Herbst R, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):610-619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/>

660. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-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.* 2006;7:719-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
661. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37:8501. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501
662. Wu Y, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-1723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>
663. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi 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):1344-1357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>

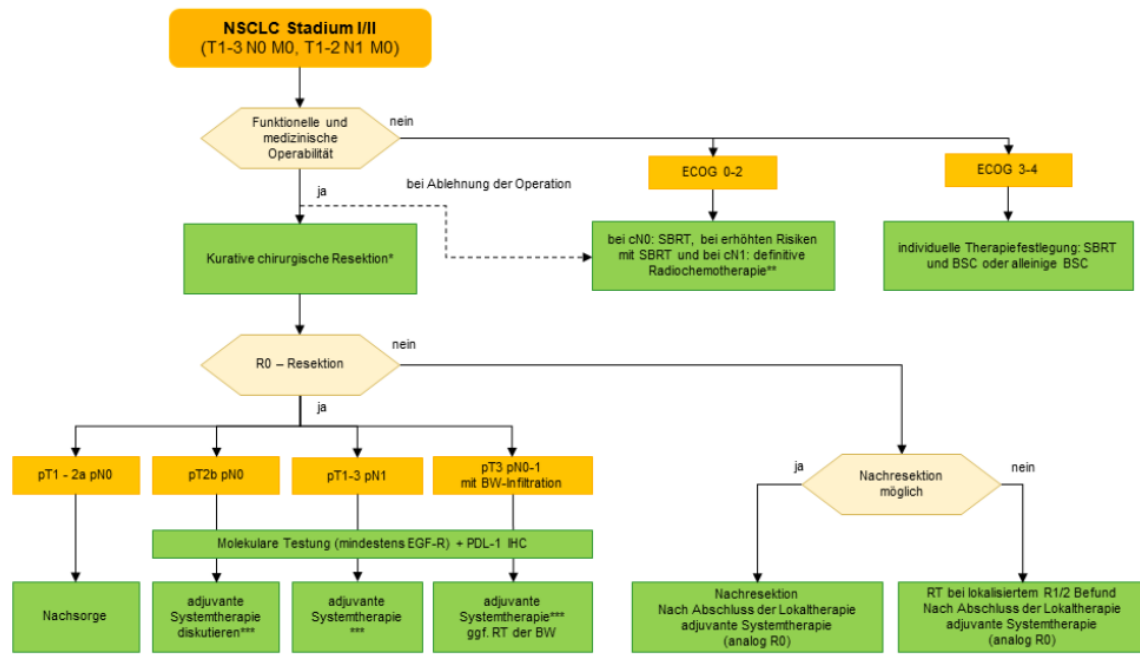
8.3.5 Postoperative Radiotherapie

8.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Im Stadium I, II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[670] , [680] , [681] , [682] , [683] , [684] , [685] , [686]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlung

670. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:351-360. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>
680. Sirzen F, Kjellen E, Sorenson S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2003;42:493-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596509>
681. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIa non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol.* 2005;23:3480-3487. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>
682. Dautzenberg B, Chastang C, Arriagada R, Le Chevalier T, Belpomme D, Hurdebourcq M, et al. Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma A randomized trial of 267 patients GETCB (Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques). *Cancer.* 1995;76:779-786. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625180>
683. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer.* 2005;48:389-397. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893008>
684. Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother.Oncol.* 2002;62:11-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830308>
685. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIa-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:442-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>

686. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Trastek VF, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann.Thorac.Surg.* 1997;64:1402-1407. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386711>



BW-Infiltration: Brustwand-Infiltration; SBRT: Stereotactic body radiation therapy (stereotaktische Radiotherapie), RT: Radiotherapie, BSC: Best Supportive Care
 Operabilität und Resektabilität wird präoperativ seitens Thoraxchirurgie gemeinsam mit Pneumologie beurteilt.
 * (ggf. erweiterte) anatomische Lungenresektion + systematische Lymphknotendisektion, bei geeignetem Situs: minimal-invasiv; bei ausgedehntem N1 induktive Chemotherapie diskutieren
 ** SBRT (BED10 > 100 Gy) mit lokalisationsabhängigem Dosisregime, bei ultrazentralem Tumorsitz mit Beteiligung des proximalen Bronchialbaumes vorzugsweise an spezialisierten Zentren
 *** adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie; bei EGF-R Mut (Exon 19/21) zusätzlich TKI (derzeit ist Osimertinib zugelassen) oder bei PD-L1 Expression ≥ 50 % zusätzlich Atezolizumab

Abbildung: „8. 36 Algorithmus Stadium I/II“

8.4 Pancoast-Tumor

(Methodikernmerkung: Das Kapitel 8.4 kann der LL entnommen werden.)

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

8.42	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion, 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	[654] , [697] , [766] , [767] , [768] , [769] , [770] , [679] , [771] , [667] , [670] , [671] , [660] , [772]	
	Starker Konsens	
8.43	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Die Chemotherapie 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	[770] , [693] , [776] , [777] , [778] , [779] , [780] , [781] , [782] , [783] , [784] , [785] , [786] , [787] , [769] , [788] , [789] , [667] , [670] , [671] , [660] , [678] , [790] , [756] , [791] , [772]	
	Starker Konsens	
8.44	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei Patienten 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	
8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[662]	
	Starker Konsens	

8.46	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Patienten im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[663]	
	Starker Konsens	
8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
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 2	[609] , [809] , [810] , [811] , [812] , [813] , [814] , [815] , [816] , [817] , [693] , [352] , [615] , [683] , [795] , [818]	
	Starker Konsens	
8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im 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	[820] , [821] , [822] , [823] , [824] , [825] , [826]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

352. Dienemann H, Trainer C, Hoffmann H, Bulzebruck H, Muley T, Kayser K, et al. [Incomplete resections in bronchial carcinoma: morbidity and prognosis]. *Chirurg*. 1997;68:1014-9

609. Wang Y. Video-assisted thoracoscopic surgery for non-small-cell lung cancer is beneficial to elderly patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13604-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550301/>

615. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer Eastern Cooperative Oncology Group. *N.Engl.J.Med*. 2000;343:1217-1222. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672>

654. Burdett S, Pignon J, 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*. 2015;(3):CD011430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730344/>

660. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-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.* 2006;7:719-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
662. Wu Y, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-1723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>
663. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi 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):1344-1357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>
667. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell Lung cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 2003;95:1453-1461. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519751>
670. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:351-360. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>
671. 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.* 2005;352:2589-2597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>
678. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1610-1623. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129443>
679. Salazar M, Rosen J, Wang Z, Arnold B, Thomas D, Herbst R, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):610-619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/>
683. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer.* 2005;48:389-397. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893008>
693. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIa(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE). *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
697. Andre F, Grunenwald D, Pignon J, Dujon A, Pujol J, Brichon P, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2981-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944131/>
756. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
766. Korevaar D, Crombag L, Cohen J, Spijker R, Bossuyt P, Annema J. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):960-968. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773666/>
767. Schmidt-Hansen M, Baldwin D, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD009519. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393718/>
768. Eberhardt W, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/>
769. Waller D, Peake M, Stephens R, Gower N, Milroy R, Parmar M, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(1):173-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200998/>

770. Strauss G, Herndon J, Maddaus M, Johnstone D, Johnson E, Harpole D, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26(31):5043-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809614/>
771. Sonobe M, Yamada T, Sato M, Menju T, Aoyama A, Sato T, et al. Identification of subsets of patients with favorable prognosis after recurrence in completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(8):2546-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633668/>
772. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>
776. Tachihara M, Dokuni R, Okuno K, Tokunaga S, Nakata K, Katsurada N, et al. Phase II study of adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin with a short hydration method for completely resected nonsquamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(9):2536-2541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729237/>
777. Kreuter M, Vansteenkiste J, Griesinger F, Hoffmann H, Dienemann H, De Leyn P, et al. Trial on refinement of early stage non-small cell lung cancer Adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin: the TREAT protocol. *BMC Cancer.* 2007;7:77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488518/>
778. Hainsworth J, Williams S, Einhorn L, Birch R, Greco F. Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: results of a Southeastern Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol.* 1985;3(5):666-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2582097/>
779. McHugh D, Funt S, Silber D, Knezevic A, Patil S, O'Donnell D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1332-1337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109195/>
780. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):785-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604722/>
781. Eberhardt W, Gauler T, Lepechoux C, Stamatis G, Bildat S, Krbek T, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (15 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer.* 2013;82(1):83-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957964/>
782. Einhorn L, Rapoport B, Navari R, Herrstedt J, Brames M. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2017;25(1):303-308. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815710/>
783. Borner M, Joncourt F, Hotz M. Similarity of apoptosis induction by 2-chlorodeoxyadenosine and cisplatin in human mononuclear blood cells. *Br J Cancer.* 1997;76(11):1448-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400941/>
784. de Vries G, Rosas-Plaza X, van Vugt M, Gietema J, de Jong S. Testicular cancer: Determinants of cisplatin sensitivity and novel therapeutic opportunities. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102054. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593915/>
785. Feldman D, Bosl G, Sheinfeld J, Motzer R. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA.* 2008;299(6):672-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270356/>
786. Einhorn L, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1977;87(3):293-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/71004/>
787. Osieka R, Bruntsch U, Gallmeier W, Seeber S, Schmidt C. [cis-Diamino-dichloro-platinum (II) in the treatment of otherwise treatment-resistant malignant testicular teratoma (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1976;101(6):191-5, 199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248396/>
788. Metzenmacher M, Kopp H, Griesinger F, Reinmuth N, Sebastian M, Serke M, et al. A randomized, multicenter phase II study comparing efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens of cisplatin and pemetrexed in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1758835921996506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104223/>

789. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N.Engl.J.Med.* 1999;340:265-271. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920950>
790. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von BC, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1752-1759. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721251>
791. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551145>
795. Robert-Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2916; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
797. Zertifizierungssystem der DKG - Erhebungsbögen, Kennzahlen und Checklisten im Überblick. 2021; URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>
809. Yuan M, Men Y, Kang J, Sun X, Zhao M, Bao Y, et al. Postoperative radiotherapy for pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer with positive surgical margins. *Thorac Cancer.* 2021;12(2):227-234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247556/>
810. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
811. Gu C, Wang R, Pan X, Huang Q, Luo J, Zheng J, et al. Comprehensive study of prognostic risk factors of patients underwent pneumonectomy. *J Cancer.* 2017;8(11):2097-2103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819411/>
812. Petrella F, Spaggiari L. Therapeutic options following pneumonectomy in non-small cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(8):919-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27176616/>
813. Brandt W, Yan W, Leeman J, Tan K, Park B, Adusumilli P, et al. Postoperative Radiotherapy for Surgically Resected ypN2 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(3):848-855. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807005/>
814. Francis S, Orton A, Stoddard G, Tao R, Hitchcock Y, Akerley W, et al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):333-341. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236592/>
815. Weder W, Collaud S, Eberhardt W, Hillinger S, Welter S, Stahel R, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1424-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887/>
816. Shepherd A, Iocolano M, Leeman J, Imber B, Wild A, Offin M, et al. Clinical and Dosimetric Predictors of Radiation Pneumonitis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Postoperative Radiation Therapy. *Pract Radiat Oncol.* 11(1):e52-e62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068790/>
817. Paumier A, Le Péchoux C. Post-operative radiation therapy. *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2(5):423-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806262/>
818. Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, Pottken C, Zaboura G, Fechner S, et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2002;22:292-297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142202>
820. Wu S, Shaikh F, Cerfolio R, Cooper B. PORT in Properly Selected Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer Should Not Be Quickly Dismissed. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(5):1585-1586. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447194/>
821. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):695-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439766/>

822. Robinson C, Patel A, Bradley J, DeWees T, Waqar S, Morgensztern D, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. J Clin Oncol. 2015;33(8):870-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667283/>
823. Péchoux C, Mercier O, Belemsagha D, Bouaita R, Besse B, Fadel E. Role of adjuvant radiotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. EJC Suppl. 2013;11(2):123-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26217121/>
824. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. Annals of Oncology. 2020;31:S1178. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>
825. Group PMT. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet. 1998;352:257-263. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684386>
826. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol. 2006;24:2998-3006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>

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

8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.	
Level of Evidence 1a	[829] , [815] , [792] , [781] , [768] , [830] , [831] , [832] , [833] , [834] , [835] , [836] , [837] , [838] , [839] , [840] , [841] , [842] , [358] , [685] , [843] , [756] , [818] , [844] , [845] , [846] , [847] , [848]	
	Konsens	
8.50	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[850] , [851] , [852] , [781] , [792] , [693] , [853]	
	Konsens	

8.51	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion 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	[855], [810], [792], [698], [856], [857], [858], [859], [860], [821], [861], [862], [863], [864], [865], [866], [824]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

358. Thomas M, Rube C, Semik M, von EM, Freitag L, Macha HN, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:1185. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561177>
685. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:442-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
693. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
698. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch V, Vansteenkiste J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1675-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709477/>
756. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
768. Eberhardt W, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/>
781. Eberhardt W, Gauler T, Lepechoux C, Stamatis G, Bildat S, Krbek T, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (15 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer.* 2013;82(1):83-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957964/>
792. Pless M, Stupp R, Ris H, Stahel R, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015;386(9998):1049-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275735/>
810. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
815. Weder W, Collaud S, Eberhardt W, Hillinger S, Welter S, Stahel R, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1424-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887/>
818. Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, Pottken C, Zabora G, Fechner S, et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated



- patients. Eur.J.CardiThorac.Surg. 2002;22:292-297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142202>
821. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurlteloup P, Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):695-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439766/>
824. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1178. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>
829. Farray D, Mirkovic N, Albain K. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(14):3257-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886313/>
831. Pöttgen C, Gauler T, Bellendorf A, Guberina M, Bockisch A, Schwenzer N, et al. Standardized Uptake Decrease on [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Neoadjuvant Chemotherapy Is a Prognostic Classifier for Long-Term Outcome After Multimodality Treatment: Secondary Analysis of a Randomized Trial for Resectable Stage IIIA/B Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(21):2526-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247220/>
832. Früh M, Betticher D, Stupp R, Xyrafas A, Peters S, Ris H, et al. Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):115-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267838/>
833. Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A, Guillou L, Taffé P, von Briel C, et al. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(6):1092-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896624/>
834. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt W, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi89-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860613/>
835. Pöttgen C, Eberhardt W, Bildat S, Stüben G, Stamatis G, Hillejan L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and definitive high-dose radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (stages IIIa/IIIb): a pilot phase I/II trial. *Ann Oncol.* 2002;13(3):403-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11996471/>
836. Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M. Surgery in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 2009;374(9687):359-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632715/>
837. Junker K, Langner K, Klink F, Bosse U, Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. *Chest.* 2001;120(5):1584-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713138/>
838. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G, Splinter T, Legrand C, Giaccone G, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J.* 2005;26(2):192-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055865/>
839. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
840. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Dooms C, Van Raemdonck D, Nafteux P, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(3):433-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502079/>
841. Behera M, Steuer C, Liu Y, Fernandez F, Fu C, Higgins K, et al. Trimodality Therapy in the Treatment of Stage III N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Analysis. *Oncologist.* 2020;25(6):e964-e975. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943520/>
842. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann S, Pfannenbergl C, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):942-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100967/>

843. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
844. Friedel G, Hruska D, Budach W, Wolf M, Kyriss T, Hurtgen M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2000;30:175-185. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137202>
845. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1210-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>
846. Le CT, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 1994;10 Suppl 1:S239-S244. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8087515>
847. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*. 2000;117:358-364. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669675>
848. Pottgen C, Eberhardt W, Grannass A, Korfee S, Stuben G, Teschler H, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:4987-92
850. Hainsworth J, Waterhouse D, Shih K, Boccia R, Priego V, McCleod M, et al. Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IB-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2018;118:6-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572004/>
851. Masters G, Wang X, Hodgson L, Shea T, Vokes E, Green M. A phase II trial of high dose carboplatin and paclitaxel with G-CSF and peripheral blood stem cell support followed by surgery and/or chest radiation in patients with stage III non-small cell lung cancer: CALGB 9531. *Lung Cancer*. 2011;74(2):258-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529989/>
852. De Candis D, Stani S, Bidoli P, Bedini V, Potepan P, Navarra P, et al. Induction chemotherapy with carboplatin/paclitaxel followed by surgery or standard radiotherapy and concurrent daily low-dose cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol*. 2003;26(3):265-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796598/>
853. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J.Clin.Oncol*. 2007;25:1698-1704. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404369>
855. Chun S, Hu C, Choy H, Komaki R, Timmerman R, Schild S, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):56-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034064/>
856. Chiappetta M, Leuzzi G, Sperduti I, Bria E, Mucilli F, Lococo F, et al. Mediastinal Up-Staging During Surgery in Non-Small-Cell Lung Cancer: Which Mediastinal Lymph Node Metastasis Patterns Better Predict The Outcome? A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(5):464-471.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389508/>
857. Shang X, Li Z, Lin J, Yu H, Zhao C, Wang H, et al. Incorporating the Number of PLN into the AJCC Stage Could Better Predict the Survival for Patients with NSCLC: A Large Population-Based Study. *Journal of Oncology*. 2020;2020:1087237. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/1087237>
858. Osarogiagbon R, Faris N, Stevens W, Fehnel C, Houston-Harris C, Ojeabulu P, et al. Beyond Margin Status: Population-Based Validation of the Proposed International Association for the Study of Lung Cancer Residual Tumor Classification Recategorization. *J Thorac Oncol*. 2020;15(3):371-382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783180/>
859. Sun X, Men Y, Wang J, Bao Y, Yang X, Zhao M, et al. Risk of cardiac-related mortality in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *Thorac Cancer*. 2021;12(9):1358-1365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728811/>
860. Arriagada R, Dunant A, Pignon J, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):35-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933916/>

861. Billiet C, De Ruyscher D, Peeters S, Decaluwé H, Vansteenkiste J, Dooms C, et al. Patterns of Locoregional Relapses in Patients with Contemporarily Staged Stage III-N2 NSCLC Treated with Induction Chemotherapy and Resection: Implications for Postoperative Radiotherapy Target Volumes. *J Thorac Oncol.* 2016;11(9):1538-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374454/>
862. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar M, Arriagada R, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD002142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727451/>
863. Sun J, Noh J, Oh D, Kim H, Lee S, Choi Y, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Chemoradiotherapy with Chemotherapy for Completely Resected Unsuspected N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(12):1806-1813. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28962948/>
864. Shen W, Ji J, Zuo Y, Pu J, Xu Y, Zong C, et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: an early closed randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):120-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183868/>
865. Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, Vansteenkiste J, Dooms C, Haustermans K, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):3-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100149/>
866. Girard N, Mornex F, Douillard J, Bossard N, Quoix E, Beckendorf V, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung Cancer.* 2010;69(1):86-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879013/>

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

8.52	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2022
EK	In den Subgruppen 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 8.48 und 8.49) abgewogen werden.	
	Starker Konsens	
8.53	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer (Radio)chemotherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

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

8.54	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Für selektierte Patienten 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	[842], [693], [810], [792], [780], [884], [885], [886], [887], [888], [889], [715], [880], [879], [839], [843], [756], [689]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlung

689. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379:2342-2350
693. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
715. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste J, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):860-867. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476803/>
756. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
780. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):785-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604722/>
810. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
839. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
842. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann S, Pfannenbergs C, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):942-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100967/>
843. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
879. Curioni-Fontecedro A, Perentes J, Gelpke H, Xyrafas A, Bouchaab H, Mach N, et al. Preoperative chemotherapy and radiotherapy concomitant to cetuximab in resectable stage IIIB NSCLC: a multicentre phase 2 trial (SAKK 16/08). *Br J Cancer.* 2019;120(10):968-974. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988393/>
880. Guberina N, Pöttgen C, Schuler M, Guberina M, Stamatis G, Plönes T, et al. Comparison of early tumour-associated versus late deaths in patients with central or >7 cm T4 N0/1 M0 non-small-cell lung-cancer undergoing trimodal treatment: Only few risks left to improve. *Eur J Cancer.* 2020;138:156-168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889370/>

884. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman M, Krasna M, Burrows W, Gore E, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):456-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22543206/>
885. Cerfolio R, Bryant A, Jones V, Cerfolio R. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(4):718-23; discussion 723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233668/>
886. 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338734/>
887. Pöttgen C, Stuschke M, Graupner B, Theegarten D, Gauler T, Jendrossek V, et al. Prognostic model for long-term survival of locally advanced non-small-cell lung cancer patients after neoadjuvant radiochemotherapy and resection integrating clinical and histopathologic factors. *BMC Cancer.* 2015;15:363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943191/>
888. Bradley J, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601342/>
889. Bradley J, Hu C, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):706-714. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841363/>

Algorithmus IIIA praterapeutisch

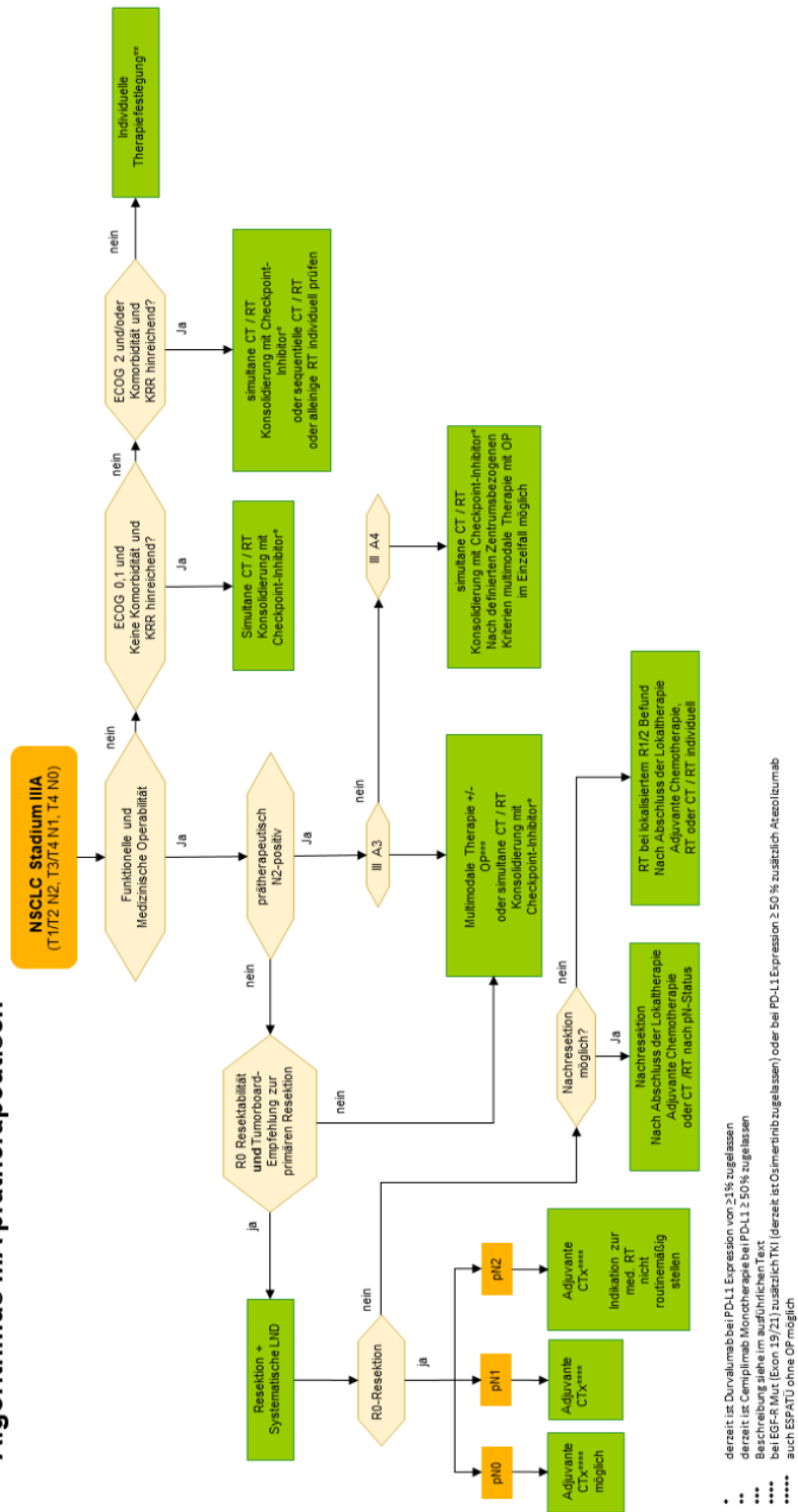


Abbildung: 8.5.7 Algorithmen Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

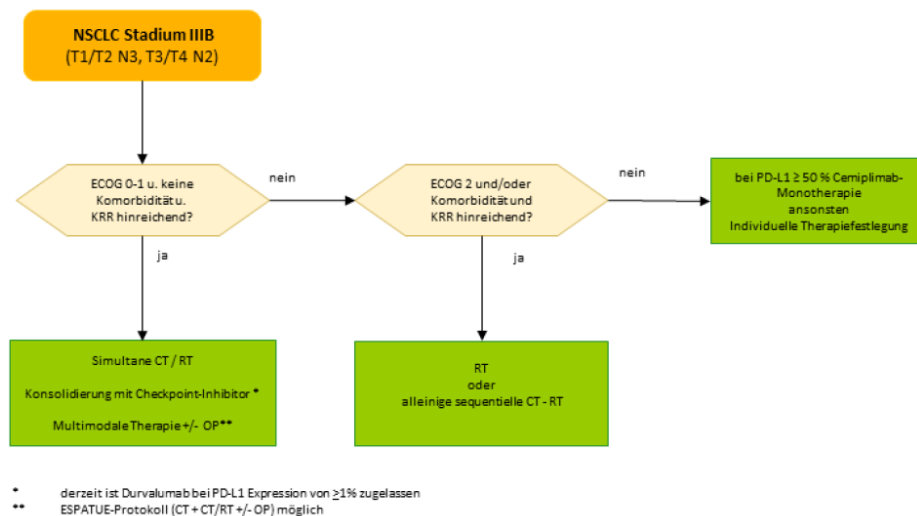


Abbildung: 8.5.7 Algorithmen Stadium IIIB

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [8].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Updates-Kennzeichnung:

These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].

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

Empfehlungen

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]

Passiglia F et al., 2020 [9].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, Patientenvertretung nicht angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht erwähnt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über die Hintergrundinformationen dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine Angabe zu Gültigkeit bzw. Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.

LoE/GoR

- GRADE
- The global quality of evidence was defined as follow:
 - High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
 - Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
 - Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
 - Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.
- The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):
 - Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
 - Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
 - Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Recommendations

Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Early and Locally Advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strenght of recommendation
Moderate	For patients with resectable NSCLC and abnormal mediastinal lymph-nodes at CT/PET scan, invasive sampling by endosonography should be considered as treatment of choice (compared to mediastinoscopy).	Conditional for
Moderate	For patients with stage I NSCLC, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) should be considered as treatment of choice	Conditional for
High	For patients with surgically resected, stage I-IIIa NSCLC, cisplatin-doublets adjuvant chemotherapy should be considered as a treatment of choice	Strong for
High	For patients with surgically resected, stage I-II NSCLC, post-operative radiotherapy must not be considered as a treatment option	Strong against
High	For patients with unresectable stage III NSCLC and ECOG-PS 0-1, definitive concurrent chemoradiation should be considered as treatment of choice	Strong for
High	For patients with unresectable stage III NSCLC, a cisplatin-based combination regimen should be considered as treatment of choice in association to definitive radiotherapy	Strong for
Low	For patients with unresectable stage III NSCLC, with partial response or stable disease (RECIST v1.1) after definitive chemoradiation, and tumor PD-L1 $\geq 1\%$, consolidation treatment with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice	Strong for

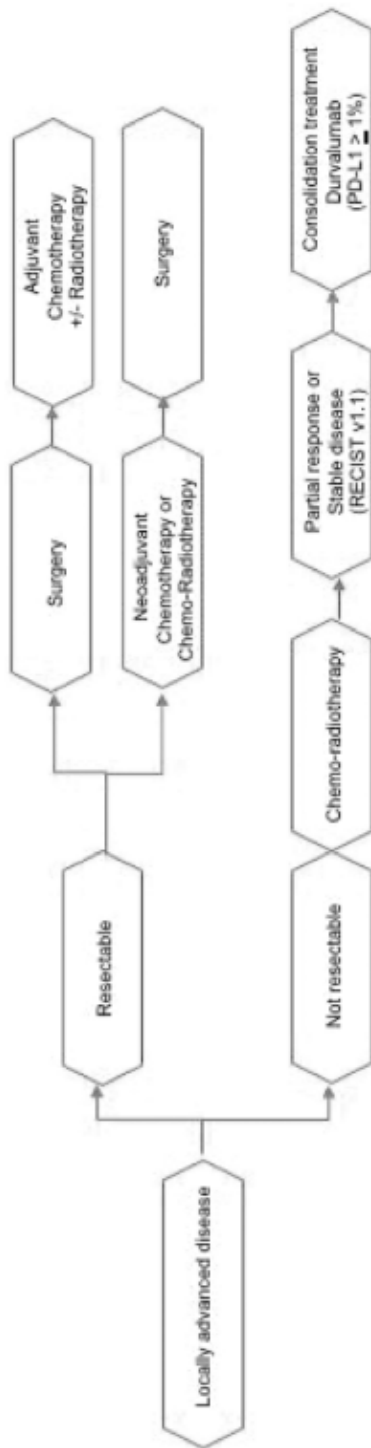


Fig. 3. Treatment of Locally Advanced NSCLC.

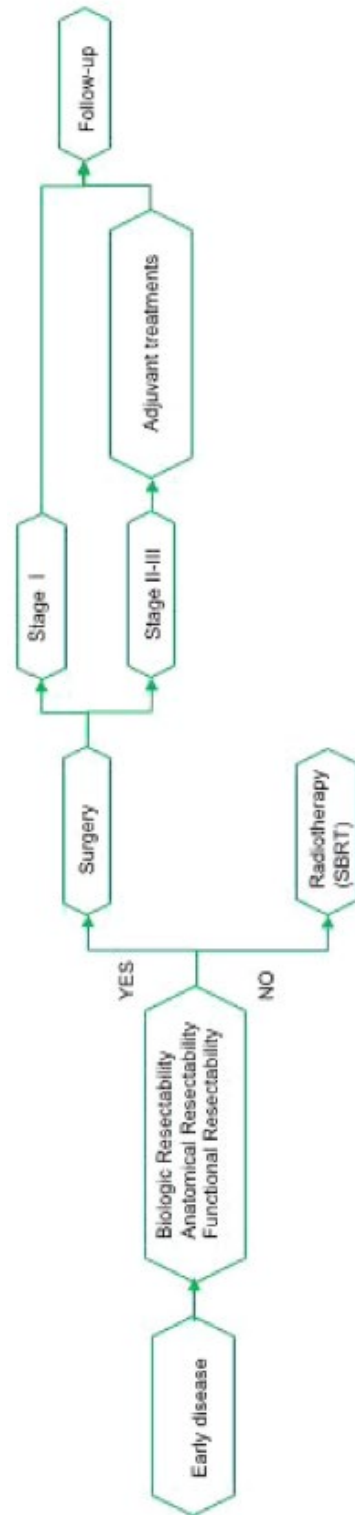


Fig. 2. Treatment of Early Stage NSCLC.

Hintergrund

5. Treatment of early disease

5.3. Adjuvant treatments

Post-operative platinum-based chemotherapy is recommended for all patients with stage II and III surgically resected disease, with performance status (ECOG PS) of 0–1 and without significant comorbidities (Table 1). Two meta-analysis demonstrated that post-operative platinum-based chemotherapy led to more than 10 % reduction in the risk of death, resulting in about 5 % absolute 5-years OS and diseasefree survival (DFS) improvement. Incidence of severe toxicities was about 65 %, with grade 3–4 neutropenia reported in 37 % of cases (Pignon et al., 2008; Burdett et al., 2015). Although the optimal interval between surgery and adjuvant treatment, emerging from randomized studies, is actually considered 6–8 weeks, a recent analysis of the National Cancer Database showed a comparable outcome in patients treated after a longer interval (Salazar et al., 2017). Data coming from the LACE meta-analysis suggested that adjuvant chemotherapy efficacy and tolerability are the same in the small subgroup of >70 years old patients, while prospective data on patients > 75 years old are lacking (Pignon et al., 2008). The majority of studies investigating carboplatin-based adjuvant regimens failed to show any survival benefit (Strauss et al., 2008; Ou et al., 2010; Felip et al., 2010), while direct comparison with cisplatin-doublets are currently lacking. Based on the results of the JBR.10 and ANITA trials (Douillard et al., 2006; Butts et al., 2010), cisplatin-vinorelbine is currently considered as the best regimen for adjuvant setting. Third generation agents, with at least comparable efficacy, such as gemcitabine, may be considered as an alternative valid option. Even if platinum-pemetrexed showed equal efficacy and better tolerability profile in phase II-III studies (Kreuter et al., 2016; Kenmotsu et al., 2019), it is not currently reimbursed and recommended as adjuvant therapy in Italy. In the decision process for adjuvant chemotherapy, several factors, including, age, pre- and post-operative morbidities, should be considered and discussed within a multidisciplinary team (Fig. 2). Several studies investigated the role of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in the adjuvant setting showing conflicting results, with a potential benefit likely limited to EGFR-mutated NSCLC (Kelly et al., 2015; Goss et al., 2013; Yue et al., 2018; Zhong et al., 2018; Li et al., 2014). The high heterogeneity of included populations, comparator arms, and treatment regimens, among these studies, along with the absence of OS data, do not allow to draw any definitive conclusion about the efficacy of these agents. Waiting for the ongoing prospective randomized trials investigating the efficacy of third-generation TKIs in biomarker-selected NSCLC patients, the use of EGFR-TKIs is not currently recommended in the adjuvant setting. Several studies and meta-analyses clearly demonstrated that postoperative radiotherapy (PORT) in patients with stage I-II NSCLC, is associated with higher risk of death [HR 1.18 (95 % CI 1.07–1.31)], disease recurrence [HR 1.10 (IC 95 % 0.99–1.21)], and local recurrence [HR 1.12 (IC 95 % 1.01–1.24)], with absolute 5 % decrease in survival rate at 2 years (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998; Burdett et al., 2016). Therefore, it cannot be recommended as part of adjuvant strategies (Table 1).

Referenzen

- Burdett, S., Pignon, J.P., Tierney, J., et al., 2015. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 CD011430
- Burdett, S., Rydzewska, L., Tierney, J., et al., 2016. Postoperative radiotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 CD002142. Review. Oct 11.
- Butts, C.A., Ding, K., Seymour, L., et al., 2010. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II nonsmall- cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J. Clin. Oncol.* 28 (1), 29–34.

- Douillard, J.Y., Rosell, R., De Lena, M., et al., 2006. 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), 719–727.
- Felip, E., Rosell, R., Maestre, J.A., et al., 2010. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage nonsmall-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 28 (July 19), 3138–3145.
- Goss, G.D., O’Callaghan, C., Lorimer, I., et al., 2013. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J. Clin. Oncol.* 31 (27), 3320–3326. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1816>. Sep 20.
- Kelly, K., Altorki, N.K., Eberhardt, W.E., et al., 2015. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 33 (34), 4007–4014. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8918>. Dec 1.
- Kenmotsu, H., Yamamoto, N., Yamanaka, T., et al., 2019. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): the JIPANG study. *J. Clin. Oncol.* 37 (15_suppl), 8501. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501. May 20
- Kreuter, M., Vansteenkiste, J., Fischer, J.R., et al., 2016. Three-year follow-up of a randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine (the TREAT study). *J. Thorac. Oncol.* 11 (January 1), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.014>
- Li, N., Ou, W., Ye, X., et al., 2014. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (June 6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3586-9>.
- Ou, W., Sun, H., Ye, X., et al., 2010. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 5, 1033–1041.
- Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 3552–3559.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 352, 257–263.
- Salazar, M.C., Rosen, J.E., Wang, Z., et al., 2017. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol.* 3, 610–619
- Strauss, G.M., Herndon 2nd, J.E., Maddaus, M.A., et al., 2008. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and leukemia group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer treatment Group study groups. *J. Clin. Oncol.* 26, 5043–5051.
- Yue, D., Xu, S., Wang, Q., et al., 2018. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIa EGFR mutation-positive non-smallcell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 6 (November 11), 863–873. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30277-7).
- Zhong, W.Z., Wang, Q., Mao, W.M., et al., 2018. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 19 (January 1), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5).

6. Treatment of locally advanced disease

6.1.3. Adjuvant treatments

Several studies included in the LACE meta-analysis (Pignon et al., 2008) demonstrated a 4.2 % absolute 5 years survival rate improvement for the subgroup of patients with stage IIIA-IIIB (N1 or single station N2) NSCLC who received adjuvant chemotherapy after surgical resection, suggesting cisplatin-doublets as the best regimen.

Although the results of the PORT meta-analysis (PORT Meta-analysis Trialists Group, 2000) showed a not clear survival benefit in patients with stage III, N2 pathological disease undergoing radiotherapy after radical surgery, more recent meta-analyses demonstrated that PORT is associated to a reduction in risk of loco-regional and systemic recurrences

(Billiet et al., 2014; Li et al., 2016; Liu et al., 2019), with a significant increase in OS in the subgroup of patients with extensive pN2 involvement (HR = 0.85; 95 % CI: 0.79-0.92) (Liu et al., 2019). Waiting for the final results of the prospective LungArt trial, PORT may be considered as an effective treatment for surgically resected patients with extensive N2 pathological involvement or R1 disease, and should be evaluated in the context of an experienced multidisciplinary team.

Referenzen

- Billiet, C., Decaluvé, H., Peeters, S., et al., 2014. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a metaanalysis. *Radiother. Oncol.* 110, 3–8.
- Li, N., Ou, W., Ye, X., et al., 2014. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (June 6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3586-9>.
- Liu, T., Mu, Y., Dang, J., et al., 2019. 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* 10 (17), 3941–3949 June 24.
- Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 3552–3559.
- PORT Meta-analysis Trialists Group, 2000. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*(2) CD002142.

Pisters, K. et al., 2022 [3,10].

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

- GRADE

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 1.2.1
 - Adjuvant cisplatin-based chemotherapy and/or atezolizumab are not recommended for routine use in this patient group. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a medical oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant therapies for each patient. Factors to consider other than tumor stage when making a recommendation for adjuvant therapy are outlined after the adjuvant systemic therapy section of the 2017 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, IIB, and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended for all patients. [...] 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-III A 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-III A 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 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh ^"Lung Neoplasms"]
3	{OR #1-#2}
4	(((((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	nsclc*:ti,ab,kw
8	{OR #3, #6-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	(((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[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 study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw]

#	Suchfrage
	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 ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7

#	Suchfrage
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	((#9) AND ("2017/11/01"[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]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- 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)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **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.
2. **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.
3. **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.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie, (DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
6. **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.
7. **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.
8. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.03.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.

9. **Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al.** Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102862.
10. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N.** 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.
11. **Qian X, Guo X, Li T, Hu W, Zhang L, Wu C, et al.** Efficacy of immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutant NSCLC patients with EGFR-TKI resistance: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:926890.

-
- [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.2016.01.0>

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-052

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	17.04.2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Tumorstadien IB (T2 ≥ 4cm), II oder IIIA nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt
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>
<p>Eine adjuvante Monotherapie nach vollständiger Resektion ist als Anschlussstherapie nach adjuvanter, platinbasierter Chemotherapie zugelassen. Nach Ausschluss therapierbarer Treibermutationen (EGFR, ALK) ist seit Kurzem als Behandlungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit Expression von PD-L1 auf > 50 % Tumorzellen eine Monotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) Atezolizumab über den Zeitraum von einem Jahr in Abständen von 21 Tagen etabliert.</p> <p>Dies gilt insbesondere für Patientinnen und Patienten im Stadium II. Im sehr heterogenen Stadium IIIA ist neben diesem Konzept je nach Subgruppe und individuellen Risikofaktoren alternativ ein multimodales Konzept unter Einschluss einer neoadjuvanten Chemotherapie nach Diskussion im Tumorboard zu erwägen. Für das Stadium IB nach aktuell gültiger TNM-Klassifikation (8. Version, IB = T2a, 3–4 cm) besteht keine Zulassung für die Immuntherapie. Kontraindikationen gegen die Immuntherapie sind in jedem Fall zu beachten.</p>

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.)

Die Wirksamkeit der adjuvanten Anschlusstherapie mit ICI nach Resektion und adjuvanter Chemotherapie wurde im Vergleich zu Placebo in der Studie IMpower010 untersucht (1). Ein positiver Effekt von Atezolizumab auf das krankheitsfreie Überleben (DFS, *disease free survival*) wurde bei PD-L1-Expression > 1 % auf Tumorzellen nach median 32 Monaten gezeigt, dieser Effekt war in der Subgruppe mit PD-L1-Expression > 50 % am deutlichsten (Hazard Ratio [HR] 0,43; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,62–0,88). Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) wurde inzwischen in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression > 50 % im Immuntherapie-Arm als Abstract publiziert mit einer HR von 0,45; 95 % CI 0,24–0,78 (2). Auf dieser Basis erfolgte die Zulassung von Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression. Studien mit anderen ICI kamen hinsichtlich der Bedeutung der PD-L1-Expression in Interimsanalysen zu abweichenden Resultaten (3). In der nationalen Leitlinie wird gemäß Zulassung die adjuvante Therapie mit Atezolizumab in der angegebenen Indikation in den Stadien II und IIIA bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression > 50 % auf Tumorzellen empfohlen (4).

Als alternative Therapieoption sollte insbesondere im Stadium IIIA eine neoadjuvante Systemtherapie diskutiert werden. Für die Wahl des neoadjuvanten Ansatzes können die folgenden Faktoren sprechen: erhöhtes Risiko einer unvollständigen Resektion ohne systemische Vorbehandlung, Komorbiditäten sowie die in den meisten Studien höhere Compliance und Abschlussrate der Systemtherapie im Vergleich zur adjuvanten Therapie. Eine Phase-III-Studie zur Einbeziehung von ICI in die neoadjuvante Therapie des resektablen NSCLC vs. adjuvanter Chemotherapie wurde 2022 publiziert (5).

Insgesamt sind als Kriterien zur Durchführung der adjuvanten Anschlusstherapie mit ICI derzeit also folgende Punkte zu nennen:

1. Nachweis einer hohen Expression von PD-L1 auf Tumorzellen (Voraussetzung gemäß Zulassung).
2. Einschätzung des individuellen Risikos für schwere UAW der Immuntherapie.
3. Abwägung der Vor- und Nachteile einer neoadjuvanten vs. adjuvanten Therapie insbesondere im Stadium IIIA.

Referenzliste:

1. 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* 2021; 398: 1344-1357.
2. Wakelee H, Altorki N, Felip E et al.: PL03.09 IMpower010: Overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC. *J Thorac Oncol* 2022; 17 (Suppl.): S2.

3. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S 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: 1274-1286.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> (letzter Zugriff: 17. April 2023). AWMF-Register-Nummer: 020/007OL, Langversion 2.1, Dezember 2022.
5. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1973-1985.

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.: 2023-B-052

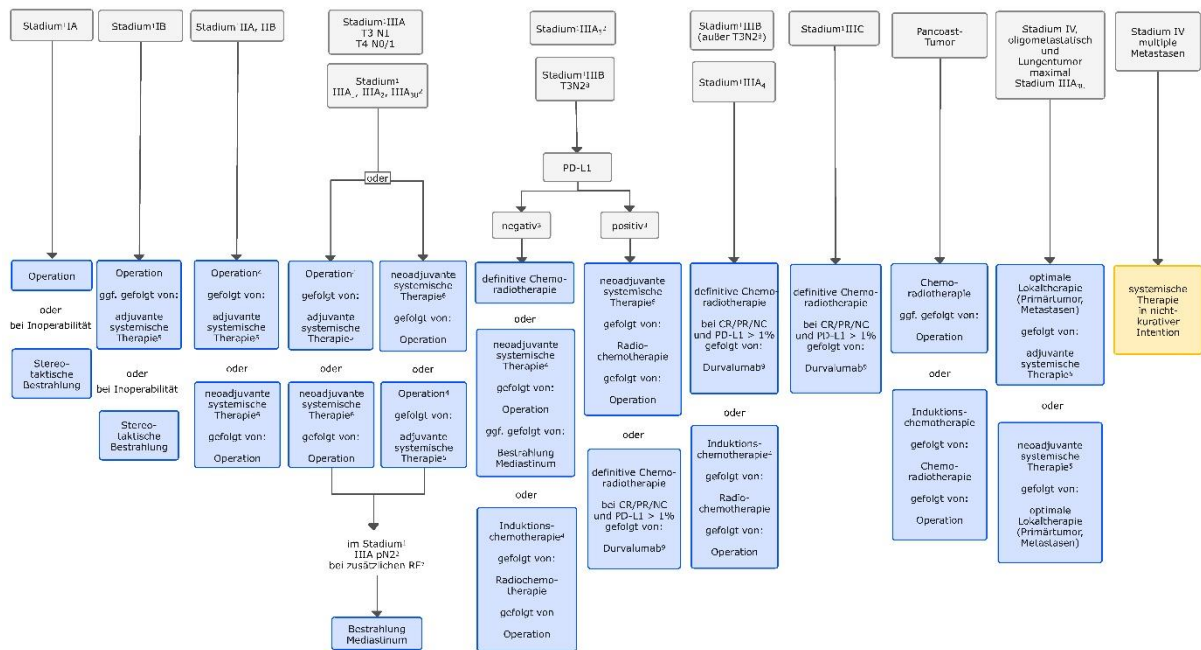
Verfasser	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA)	
Datum der Erstellung	10. Mai 2023

Indikation
ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Tumorstadien IB (T2 ≥ 4cm), II oder IIIA nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt
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>
Zusammenfassung
Adjuvante systemische Therapie führt bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in den Stadien IB (T2 ≥ 4cm, TNM 7) – IIIA zur Senkung der Rezidivrate und kann zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führen. Die Indikation richtet sich nach dem Stadium und biologischen Faktoren. Standard sind: <ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante, Cisplatin-basierte Chemotherapie - sequenziell bei PD-L1-Expression ≥ 50% und Ausschluss einer EGFR- oder ALK-Alteration: adjuvante, Cisplatin-basierte Chemotherapie, gefolgt von Atezolizumab über 1 Jahr - sequenziell bei EGFR Mutation <i>del19</i> oder <i>L858R</i>: adjuvante, Cisplatin-basierte Chemotherapie, gefolgt von Osimertinib über 3 Jahre Bei der Indikationsstellung sollen Komorbidität und Therapieziele berücksichtigt werden.
Fragestellung

Stand des Wissens

Die Behandlung des NSCLC erfolgt stadienabhängig [1, 2], siehe Abbildung. 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.

Abbildung: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)



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

- Platin-haltige Chemotherapie in den Stadien IIA – IIIA und

- bei EGFRmut (del 19, L858R) in den Stadien IB – IIIA: Osimertinib (zur Klassifikationsänderung von UICC 7. Edition bzw. nach UICC 8. Edition und

- bei PD-L1-Expression auf Tumorzellen ≥50% in den Stadien IIA – IIIA bei EGFR/ALK Wildtyp: Atezolizumab;
- oder eine Kombination aus diesen Optionen

⁶ Platin-haltige Kombinationschemotherapie + Nivolumab, für abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern siehe Arzneimittel Zulassungsstatus.

⁷ zusätzliche Risikofaktoren: multipler N2-Befall und Kapselüberschreitung;

⁸ pT3 Kriterium aufgrund der Tumorgöße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 -7 cm erfüllt;

⁹ siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1-Status

Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach chirurgischer Resektion durchgeführt. Einschlusskriterien, Zusammensetzung der Kollektive, Therapieprotokolle und Nachbeobachtungszeiten variieren. Aus den Ergebnissen der

einzelnen Studien, aus Metaanalysen und aus Subgruppenanalysen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Indikation nach pathohistologischem Stadium

Es ist anzumerken, dass die Studien in der Regel nach TNM, Version 7 dargestellt werden. Seit 2017 ist allerdings die Stadieneinteilung nach TNM, Version 8 anzuwenden.

- Stadium IB (TNM, Version 7): Bei Pat. im Stadium IB ($T2 \geq 4\text{cm}$) kann eine adjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die aus den Daten abgeleiteten Empfehlungen verschiedener Leitlinien sind nicht einheitlich [1-3]. Retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass möglicherweise Pat. im Stadium IB (TNM, Version 7) mit zusätzlichen Risikofaktoren wie mikropapilläre oder solide Subtypisierung der Adenokarzinome, Pleurainfiltration, lymphatische (L1) oder vaskuläre (V1) Infiltration auch von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren [4]. Diese zusätzlichen Parameter sind nicht prospektiv validiert. In diesem Zusammenhang ist besonders auf potenzielle Kontraindikationen und Komorbiditäten zu achten.
- Stadium II: Adjuvante, Cisplatin-basierte Chemotherapie führte zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate [5].
- Stadium IIIA: Das Stadium IIIA ist heterogen. In den Stadien IIIA T3 N1, T4 N0, T4 N1 sowie in den Stadien IIIA₁ und IIIA₂ entsprechen die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie dem Stadium II.
- Der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Pat. >75 Jahre vor.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte 4 – 8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Vorteil ist nur belegt, wenn die Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen wird.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte aus einer Cisplatin-haltigen Kombination bestehen. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin kann auf eine Carboplatin-haltige Kombination ausgewichen werden, Daten hierzu liegen nur für das Stadium IB (UICC7) mit einer Studie vor.
- Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 3-4 Behandlungskurse. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed.
- Eine adjuvante Bestrahlung ist nur indiziert nach inkompletter Resektion (R1, R2), wenn eine Nachresektion nicht möglich ist. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat sie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert [6]. Auch im Stadium IIIA N2 sollte eine adjuvante mediastinale Strahlentherapie nur in Einzelfällen (bulky N2, kapselüberschreitendes N2) erwogen werden.

Ergänzende Indikation nach PD-L1-Expression

- In der IMpower 010-Studie bei Pat. mit NSCLC in den Stadien IB-III A (TNM 7) nach adjuvanter Cisplatin-haltiger Chemotherapie führte eine anschließende Immuntherapie mit Atezolizumab über 16 Zyklen (1 Jahr) zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,81). Die Unterschiede waren deutlicher bei Pat. in den höheren Erkrankungsstadien und zeigten einen Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Expression von PD-L1. Die Zulassung beschränkt die Indikation auf Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, hohem Rezidivrisiko und Ausschluss einer *EGFR*- bzw. *ALK*-Alteration). Daten zum Einfluss von Atezolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif [7], zeigen jedoch in der Interim-Analyse einen statistisch hoch signifikanten Unterschied mit einer HR von 0,42.

Indikation nach *EGFR*-Mutation

- In der ADAURA-Studie führte die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre bei Pat. mit einer *EGFR* common mutation (*del19, L858R*) in den Stadien IB, II und III A (UICC7) nach einer R0 Resektion gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,17; $p < 0,001$) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS-Metastasierung um 90% [8]. 76% der Pat. hatten zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Reife Daten zum Einfluss von adjuvanter Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit liegen noch nicht vor, werden aber Anfang Juni 2023 auf dem ASCO Jahreskongress vorgestellt.

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass das Stadium III A sehr heterogen ist [1-3].

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.)

Ja, diese betreffen vor allem das Stadium und die Biologie des NSCLC, siehe oben.

Referenzliste:

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 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, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
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. Tsutani Y, Imai K, Ito H et al.: Adjuvant chemotherapy for High-risk Pathological Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 113:1608-1616, 2022. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2021.04.108](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.04.108)

5. 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](#)
6. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F et al.: Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:104-114, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00606-9](#)
7. 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](#)
8. 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. DOI: [10.1056/NEJMoa2027071](#)