



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Januar 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Atezolizumab

**(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie,
in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab)**

veröffentlicht am 2. Januar 2020

Vorgangsnummer 2019-10-01-D-473

IQWiG Bericht Nr. 858

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab (Tecentriq®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab ist ein weiteres Verfahren zur initialen Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und nicht-plattenepithelialer Histologie. Atezolizumab ist zugelassen zur Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab. Ausnahme sind Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC, bei denen Atezolizumab erst nach Versagen zielgerichteter Therapien zugelassen ist. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
PD-L1 TPS \geq 50% und ohne EGFR-/ALK-Mutationen/Translokationen	Pembrolizumab Monotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-
PD-L1 TPS <50%	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + nabPaclitaxel	beträchtlich	Beleg	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Subgruppenbildung und die Festlegung der ZVT entsprechen nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens. Unabhängig vom Stand der PD-L1-Expression bildet die Kombination von Pembrolizumab/platinhaltige Chemotherapie/Pemetrexed den Therapiestandard in der Erstlinientherapie von Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC. Bei einigen Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50% kann auf die Chemoimmuntherapie zugunsten einer Pembrolizumab-Monotherapie verzichtet werden.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab ist die dreiarmige, internationale, multi-zentrische, offene Phase-III-Studie IMpower 150. In Zulassung und Dossier werden die beiden Arme Atezolizumab/Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel (Atezolizumab/BCP) und Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel (BCP) miteinander verglichen.
- Atezolizumab/BCP führt gegenüber BCP zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Lebensqualität war in beiden Studienarmen vergleichbar. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind gut beherrschbar.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Kombination von Atezolizumab mit Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel ist eine weitere Option in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Die obligate Kombination von Atezolizumab mit Bevacizumab bis Progress oder Toxizität bedeutet eine zusätzliche Belastung für die Patienten und erschwert den Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard.

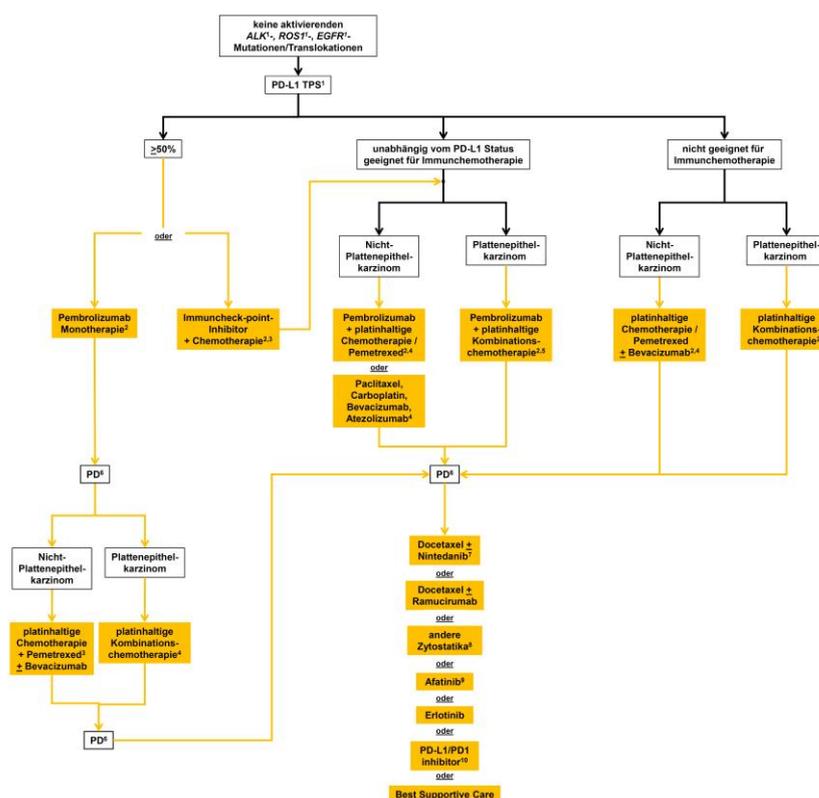
2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 57.400 geschätzt [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 15% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 23,5% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter bei NSCLC-Patienten mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik [2, 3]. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patienten ohne aktivierende ALK¹-, ROS1¹-, EGFR¹- Mutationen/Translokationen



Legende: ¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); ²wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch [Onkopedia Lungenkarzinom Zulassung](#); ³Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; ⁴Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed; ⁵Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; ⁶CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁷Nintedanib nur bei Adenokarzinom; ⁸Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; ⁹Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; ¹⁰PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS \geq 1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumorthherapie mit Zytostatika zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika verbessert diese Ergebnisse, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC - Schwerpunkt Nicht-Plattenepithelkarzinom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Reck, 2016, 2019 [4, 5]	NSCLC TPS ≥50%	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8 ⁶	6,0 vs 10,3 0,50 ⁷ p < 0,001	14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005
Langer, 2016 [6]	NSCLC nicht-plattenepithelial	Carboplatin + Pemetrexed	Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab	123	29 vs 55 p = 0,0016		
Gandhi, 2018 [7], Gadgeel [8], Dossier	NSCLC, nicht-plattenepithelial, alle	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	616	18,9 vs 47,6 p < 0,001	4,9 vs 8,8 0,48 p < 0,001	10,7 vs 22,0 0,56 p < 0,001
	TPS ≥50%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	202		0,36 (0,26-0,51)	0,59 (0,39-0,88)
	TPS 1-49%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	186		0,51 (0,36-0,73)	0,62 (0,42-0,92)
	TPS <1%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	190		0,64 (0,47-0,89)	0,52 (0,36-0,74)
Socinski, 2018 [9]	NSCLC, nicht-plattenepithelial	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizumab	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizumab + Atezolizumab	800	52,8 vs 65,6 ⁶	7,0 vs 8,5 0,66 ⁷ p < 0,0001	14,9 vs 19,8 0,76 p = 0,0060
West, 2019 [10]	NSCLC, nicht-plattenepithelial	Carboplatin/ nab-Paclitaxel	Carboplatin/ nab-Paclitaxel + Atezo- lizumab	723	41,0 vs 60,2 ⁶	6,5 vs 7,2 0,75 ⁷ p = 0,0019	13,9 vs 18,6 0,79 p = 0,0298

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.s. – nicht signifikant;

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper. Atezolizumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann auch für die Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (Zweitlinientherapie), Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sowie von Patienten mit Mammakarzinom zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach dem früheren Standard. Die aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt. Sie sind:

- PD-L1 \geq 50% Pembrolizumab Monotherapie
- PD-L1 unabhängig platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab

In Deutschland wird bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie präferenziell Pemetrexed als Drittgenerations-Zytostatikum empfohlen. Registerdaten aus Deutschland legen nahe, dass bis zu 70% der Patienten, die eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten, diese mit Carboplatin erhalten (CRISP Register).

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IMpower 150. IMpower 150 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit drei Studienarmen:

- Arm A Carboplatin + Paclitaxel + Atezolizumab (ACP)
- Arm B Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab (ABCP)
- Arm C Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab (BCP)

In die Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG \leq 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt sich im Dossier auf die Darstellung der Patienten in den Armen B und C.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 22. Januar 2018, für die weiteren Auswertungen der 15. September 2017.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4.3. Endpunkte

4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC und war einer der koprimären Studienendpunkte in IMpower 150. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde in IMpower 150 durch Atezolizumab + BCP gegenüber BCP signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,76 verlängert, die mediane Überlebenszeit um 4,9 Monate. Die Unterschiede waren unabhängig von der PD-L1-Expression. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig, die Überlebenszeitkurven in den beiden ausgewerteten Studienarmen separieren sich mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer.

Nach Angaben in der Primärpublikation von 2018 erhielten 31,7% der Patienten im Kontrollarm als Folgetherapie eine Immuntherapie [9]. Dies kann einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben. Eine differenzierte Darstellung der Folgetherapie fehlt im Dossier.

Ein stärkerer Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit zeigte sich in der präspezifizierten Subgruppe von 109 Patienten mit Lebermetastasen (HR 0,52).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war einer der koprimären Studienendpunkte. Sie wurde im Atezolizumab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant mit einer HR von 0,66 und einem Median von 1,5 Monaten verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Atezolizumab von **52,8** auf **65,6** signifikant gesteigert.

Bei Patienten mit einer EGFR Mutation und nach Ausschöpfen der zielgerichteten Möglichkeiten führt die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (ABCP) gegenüber BCP zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,59, Median 3,6 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS Skala erfasst. Hier zeigte sich in der Analyse des EORTC QLQ-C30 kein Unterschied, in QLQ-LC13 ein Unterschied zugunsten des Atezolizumab-Arms ($p=0,0456$). In der EQ-5D VAS Skala fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Atezolizumab-Arm als im Kontrollarm (**55,7** vs. **47,7%**) auf. Die Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle war mit **2,8%** im Atezolizumab-Arm vs **2,3%** etwa gleich hoch. Die häufigsten, immunologischen Nebenwirkungen waren Exanthem, Hepatitis, Hypothyreose, Hyperthyreose, Pneumonitis und Kolitis.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 22,4% im Atezolizumab-Arm etwas höher als im Kontrollarm mit 17,8.

4. 4. Bericht des IQWiG

Im Bericht des IQWiG wird der Kontrollarm von IMpower 150 aufgrund der Kombination der Chemotherapie mit Bevacizumab nicht akzeptiert, entsprechend auch kein Zusatznutzen vorgeschlagen. Das entspricht nicht der Versorgungsrealität. Vor der Zulassung von Pembrolizumab hatten die Leitlinien von ESMO und DGHO eine Therapie mit Paclitaxel, Carboplatin und Bevacizumab als Standard empfohlen. Im CRISP Register wurden 2015/16 17% (69/406), in 2017 12,5% (100/801) der Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC mit Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12].

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind wirksam beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, sowohl bei plattenepithelialer als auch bei nicht-plattenepithelialer Histologie. Bisher zugelassen beim NSCLC sind (in alphabetischer Reihenfolge): Durvalumab, Nivolumab und Pembrolizumab.

Atezolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor. Außer beim NSCLC hat es eine Zulassung beim Urothelkarzinom mit PD-L1-Expression ≥ 5 und beim triple-negativen Mammakarzinom mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 .

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab sind eindeutig. ABCP führt gegenüber BCP zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Dennoch bleiben einige Fragen offen:

Bedeutung von Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogen wirksamer Antikörper. In der Erstlinientherapie von Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte Bevacizumab in einer randomisierten Studie zur Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard 0,79; Median 2 Monate) [13]. In anderen Kombinationen mit Carboplatin/Paclitaxel oder in Kombinationen von Platinderivaten mit Gemcitabin wurde der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nicht bestätigt [2, 14, 15]. Nachdem in einer frühen Phase-II-Studie schwere Hämoptysen bei Plattenepithelkarzinomen auftraten, wurden diese Patienten von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 in den Zulassungsstudien zu Bevacizumab waren: Blutung (4 %), Hypertonie (5 – 9 %), Asthenie (15 – 17 %), Fatigue (5 %), Proteinurie (1 - 4 %) sowie Neutropenie in Kombination mit Chemotherapie [2]. In der dreiarmligen Zulassungsstudie IMpower 150 ist die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nur im Vergleich von ABCP gegenüber BCP signifikant, nicht im Vergleich von ACP (Atezolizumab/Carboplatin/Paclitaxel) gegenüber BCP.

Subgruppenbildung – PD-L1 $>50\%$

Der G-BA hat auf der Basis der bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Immuncheckpoint-Inhibitoren beim NSCLC eine Subgruppe für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gebildet. Das ist formal nachvollziehbar, inhaltlich nur schwer. Da die Expression des Markers PD-L1 ein Kontinuum ist, ist der Grenzwert 50 artefiziell, nicht biologisch begründet. Das wird durch die Analyse von IMpower 150 bestätigt, in der sich keine positive Interaktion in den verschiedenen PD-L1-Strata zeigte. Wir empfehlen auch bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression eine Immunchemotherapie, vor allem bei Patienten mit hohem Remissionsdruck.

Subgruppenbildung – hepatische Metastasen

Der pharmazeutische Unternehmer betont die besondere Wirksamkeit von ABCP bei Patienten mit Lebermetastasen. Patienten mit Lebermetastasen haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein größerer, ungedeckter, medizinischer Bedarf. Wir haben die Analyse dieser präspezifizierten Subgruppe in ONKOPEDIA vorsichtig aufgenommen und darauf hingewiesen, dass Patienten mit Lebermetastasen besonders von ABCP profitieren können. In anderem Kontext ist allerdings bisher nicht beschrieben, dass hepatische Metastasen besonders sensitiv auf Angiogenese-Inhibitoren oder auf Immuncheckpoint-Inhibitoren reagieren.

Subgruppenbildung – EGFR Mutation

IMpower 150 ist die einzige Studie mit Immunchemotherapie, die Patienten mit einer EGFR Mutation nach Ausschöpfen aller EGFR TKI aufgenommen hat. Hier ergeben sich signifikante Vorteile für das

progressionsfreie und numerische Vorteile für das Gesamtüberleben zugunsten der Gesamtüberlebenszeit. Das macht die Kombination zu einer attraktiven Option für Patienten mit EGFR Mutationen nach Ausschöpfen aller TKI Optionen.

Mit Atezolizumab steht jetzt ein zweiter Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie zur Verfügung. Die Atezolizumab-assoziierten, immunologisch vermittelten Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Überwachung und ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement.

7. Literatur

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.18.00149)
6. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al.: Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 17:1497-1508, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3)
7. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:2078-2092, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
8. Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E et al.: KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. ASCO 2019 (Abstract 9013). https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_265379.html
9. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288-2301, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
10. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:924-937, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

13. Sandler A, Gray R, Perry MC et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 355:2542-2550, 2006. DOI: [10.1056/NEJMoa061884](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061884)
14. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al.: Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. J Clin Oncol 27:1227-1234, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2007.14.5466](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.5466)
15. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al.: Overall survival with cisplatin–gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). Ann Oncol 21:1804-1809, 2010. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq020>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), PD Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)

PD Dr. med. Niels Reinmuth
Stellungnahmebeauftragter

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher