



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. April 2021

**Stellungnahme zu zwei Verfahren der
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab / Ipilimumab
(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie,
in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie)**

veröffentlicht am 15. März 2021

Vorgangsnummer 2020-12-15-D-628

Vorgangsnummer 2020-12-15-D-629

IQWiG Berichte Nr. 1073 und 1074

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®) und Ipilimumab (Yervoy®)
 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 Nivolumab / Ipilimumab ist ein weiteres Verfahren zur Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Nivolumab ist „in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen“ zugelassen. 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

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
PD-L1 TPS $\geq 50\%$	Pembrolizumab Monotherapie	nicht belegt	-		nicht belegt	-
PD-L1 TPS $< 50\%$	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + nabPaclitaxel <u>oder</u> Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nicht-plattenepitheliale Histologie) <u>oder</u> Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel / nab-Paclitaxel (plattenepitheliale Histologie)	erheblich	Hinweis	nicht-plattenepithelial	nicht quantifizierbar	Hinweis
				plattenepithelial	nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Subgruppenbildung und die Festlegung der ZVT entsprechen nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens. Wir haben uns dazu seit März 2020 im Rahmen der frühen Einbindung von Fachgesellschaften in die Beratungen des G-BA mehrfach geäußert.

Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist die systemische Therapie. Bei Patienten ohne *EGFR*- oder *ALK* Mutationen ist eine der folgenden Optionen indiziert:

- Kombination eines PD-1- oder PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitors mit platinhaltiger Chemotherapie
- Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei PD-L1 Expression mit einem TPS $\geq 50\%$ oder eine Chemotherapie –Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination.
- platinhaltige Chemotherapie bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie.

Die Empfehlung zur gezielten Therapie bei Nachweis prädiktiver genetischer Aberrationen bezieht sich nicht nur auf *EGFR* und *ALK*. Auch bei Patienten mit aktivierenden Aberrationen von *BRAF V600*, *ROS1*, und *NTRK* kann eine gezielte Erstlinientherapie eingesetzt werden, jeweils in Abwägung gegenüber den anderen zugelassenen Therapieoptionen.

- Die Checkmate-9LA Studie verglich die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab plus zwei gleichzeitige Chemotherapiezyklen versus alleinige vier Zyklen Chemotherapie bei 719 therapieunfähigen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC. Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie verlängerte sowohl das mediane Gesamtüberleben (HR 0,69) als auch das PFS (HR 0,70) und die Gesamtansprechrate (ORR) (38 vs. 25 %). Der klinische Vorteil zeigte sich unabhängig von der PD-L1-Expressionsrate oder der Tumorphistologie (Plattenepithelkarzinom oder nicht-Plattenepithelkarzinom).
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie (2 Zyklen) ist eine weitere Option in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC. Im indirekten Vergleich sind die bisher verfügbaren Daten zu den oben aufgeführten Standardtherapien vergleichbar. Mangels direkt vergleichender Studien sind vor allem Parameter wie Nebenwirkungen und Therapiedauer sowie ggf. das langfristige Überleben oder die langfristige krankheitsfreie Zeit bei einer Entscheidung relevant.

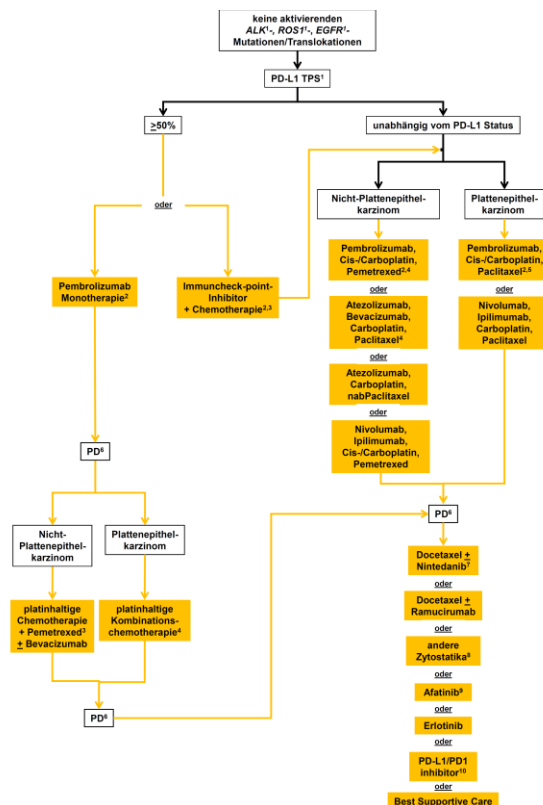
2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich werden derzeit ungefähr 36.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 21.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Damit ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes mit einem Anteil von rund 14% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 9%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. Mit etwa 16% aller Krebstodesfälle ist es bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.

3. Stand des Wissens

Bei Patient*innen mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel nicht kurativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patienten ohne aktivierende ALK¹-, ROS1¹-, EGFR¹- Mutationen/Translokationen [2]



Legende: ; ¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); ² wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; ³ Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; ⁴ Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed, TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für Pemetrexed; ⁵ Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; ⁶ CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom; ⁸ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; ⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; ¹⁰ PD-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 Patient*innen, 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 $\geq 50\%$	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],	NSCLC,	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed +	616	18,9 vs 47,6	4,9 vs 8,8	10,7 vs 22,0

Gadgeel [8], Dossier	nicht-plat- tenepithelial, alle		Pembrolizu- mab		p < 0,001	0,48 p < 0,001	0,56 p < 0,001
	TPS ≥50%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizu- mab	202		0,36 (0,26-0,51)	0,59 (0,39-0,88)
	TPS 1-49%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizu- mab	186		0,51 (0,36-0,73)	0,62 (0,42-0,92)
	TPS <1%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizu- mab	190		0,64 (0,47-0,89)	0,52 (0,36-0,74)
Socinski, 2018 [9]	NSCLC, nicht-plat- tenepithelial	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizumab	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizumab + Atezolizu- mab	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-plat- tenepithelial	Carboplatin/ nab-Paclit- axel	Carboplatin/ nab-Paclit- axel + 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
Paz-Ares, 2020 [11]	NSCLC	Platin + Che- motherapie (4 Zyklen)	Platin + Che- motherapie (2 Zyklen) + Ni- volumab / I- pilimumab	719	25 vs 38 ⁶ p = 0,0003	5,0 vs 6,8 0,70 ⁷ p = 0,0001	10,7 vs 14,1 0,69 p = 0,0006
Dossier	NSCLC, PD-L1 <50%	Platin + Che- motherapie (4 Zyklen)	Platin + Che- motherapie (2 Zyklen) + Ni- volumab / I- pilimumab	497	22,1 vs 35,1 ⁶	4,8 vs 6,7 0,65 ⁷ p < 0,0001	13,8 vs 16,2 0,61 p < 0,0001

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;

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-, Ipilimumab ein monoklonaler Anti-CTLA4-Antikörper. Nivolumab / Ipilimumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann auch für die Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab

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:

- Kombination eines PD-1- oder PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitors mit platinhaltiger Chemotherapie
- Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei PD-L1 Expression mit einem TPS $\geq 50\%$ oder eine Chemo-Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination.
- platinhaltige Chemotherapie bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie.

Die Empfehlung zur gezielten Therapie bei Nachweis prädiktiver genetischer Aberrationen bezieht sich nicht nur auf *EGFR* und *ALK*. Auch bei Patienten mit aktivierenden Aberrationen von *BRAF V600*, *ROS1*, und *NTRK* kann eine gezielte Erstlinientherapie eingesetzt werden, jeweils in Abwägung gegenüber den anderen zugelassenen Therapieoptionen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-9LA. 9LA ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen:

- Arm A platinbasierte Chemotherapie (2 Zyklen) + Nivolumab / Ipilimumab
- Arm B platinbasierte Chemotherapie (4 Zyklen)

In die Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG ≤ 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt sich im Dossier auf die Auswertung der Patienten mit einem PD-L1 TPS $< 50\%$ aus.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 9. März 2020.

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

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von 9LA. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie gegenüber Chemotherapie sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation der Patienten mit PD-L1 $< 50\%$ signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,69 bzw. 0,61 verlängert, die mediane Überlebenszeit um 3,4 bzw. 2,4 Monate. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig, die Überlebenszeitkurven separieren sich mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer.

Nach Angaben im Dossier erhielten 28,9% der Patienten im Kontrollarm als Folgetherapie eine Immuntherapie versus 5,0% im Nivolumab / Ipilimumab-Arm. Dies kann einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben und dazu führen, dass der Einfluss der neuen Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben wurde im Nivolumab / Ipilimumab - Arm gegenüber der Chemotherapie sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation der Patienten mit PD-L1 $< 50\%$ signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,70 bzw. 0,65, die mediane PFÜ 1,8 bzw. 1,9 Monate. Auch die Remissionsrate wurde durch Nivolumab / Ipilimumab signifikant gesteigert.

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

Patient-Reported Outcome gehörte zu den exploratorischen Endpunkten der Zulassungsstudie. Es wurde mittels des Lung Cancer Symptom Scale Average Symptom Burden Index (LCSS ASBI) und des 3-Item Global Index (LCSS IGI). Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der EQ-5D-3L Visual Analog Skala und des Utility Index (EQ-5D-3L VAS/UI) erhoben. Dabei zeigte sich insgesamt in der Gesamtpopulation kein Unterschied im Verlauf der Erkrankungs-bezogenen Symptomlast. Die Zeit zur definitiven Verschlechterung reflektiert den klinischen Nutzen des Prüfarms und war dem Vergleichsarm überlegen [12].

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil durch einen derartigen Therapieansatz ist durch die Überlagerung von Chemotherapie- und Immuntherapie- assoziierter Toxizität komplex und klinisch bedeutsam. In der 9LA Studie litten insgesamt 47% der Patienten im Immuntherapiekombinationsarm gegenüber 38% im Chemotherapie-Arm unter schwerwiegenden therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TEAEs, Grad ≥ 3). Die Rate aller unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug in der im Dossier des pU ausgewerteten Patientenpopulation 77,3% vs 61,7% im Kontrollarm. Häufiger traten insbesondere Diarrhoe und ein Anstieg der Lipase auf. Anämie war im Kontrollarm häufiger.

Die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche lag unter Nivolumab / Ipilimumab bei 25,8%, im Kontrollarm bei 14,1%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der aktuelle Therapiestandard stellt sich aktuell in der Tat dar wie vom IQWiG ausgeführt. Allerdings muss wie immer die lange Studienplanung berücksichtigt werden, so dass ein Vergleich mit den aktuellen Standardtherapien kaum gefordert werden kann. Die beim Plattenepithelkarzinom gewählte Therapie Carboplatin mit Paclitaxel stellt einen früheren Standard durchaus dar, da aufgrund von Komorbiditäten zumeist eine Therapie mit Cisplatin bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, die häufig einen starken und langen Nikotinabusus betrieben haben, nicht zugemutet werden kann. Dies wurde auch in früheren klinischen Studien so gesehen [13]. Cisplatin-haltige Regime hatten in dieser Metaanalyse keine signifikant bessere Effektivität als Carboplatin-haltige Regime. Dies wird durch „real world“ Daten aus Deutschland [14] bestätigt.

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 Nivolumab / Ipilimumab 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 [15, 16].

ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab / Ipilimumab NSCLC 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Kombination Nivolumab / Ipilimumab wurde bereits früher bei Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Erstlinie getestet. Dabei ergab sich der Hinweis auf eine hohe Wirksamkeit bei Patienten mit einer PD-L1 Expression von über und unter 1% [17]. Allerdings führten diese Daten nicht zur Zulassung in der EU.

Das jetzt für Nivolumab / Ipilimumab entwickelte Konzept einer kombinierten Immunchemotherapie mit Reduktion der üblichen Zahl an Chemotherapiezyklen auf 2 Zyklen kann potentiell die Vorteile der Immuntherapie mit einer verminderten Toxizität verbinden. Insbesondere ist die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab bei anderen Entitäten etabliert, z.B. Melanom, Nierenzellkarzinom, und hat den potentiellen Vorteil, dass eine langfristige Krankheitsfreiheit erreicht werden könnte.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Nivolumab / Ipilimumab mit einer platinhaltigen Chemotherapie sind eindeutig. Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie führt gegenüber Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Kritisch ist die hohe Nebenwirkungs- und Abbruchrate. Sie unterstreicht die Notwendigkeit eines engmaschigen und qualifizierten Nebenwirkungsmanagements.

Wiederholt werden muss auch die Diskussion über die Subgruppenbildung bei einem PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Der G-BA hat auf der Basis der bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Immuncheckpoint-Inhibitoren beim NSCLC erneut diese Subgruppe festgelegt. Das ist formal nachvollziehbar, inhaltlich aber nur schwer. Da die Expression des Markers PD-L1 ein Kontinuum ist, ist der Grenzwert 50 artefiziell und 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.

Mit Nivolumab / Ipilimumab steht jetzt eine dritte Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination für die Erstlinientherapie von NSCLC-Patienten unabhängig von der PD-L1 Expression zur Verfügung. Die Nivolumab / Ipilimumab -assoziierten, immunologisch vermittelten Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Überwachung und ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement.

7. Literatur


1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 17.12.2019, Abrufdatum: (03.02.2021)
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2021. <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.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. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:198-211, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
12. Reck M, Ciuleanu T, Cobo M et al.: LBA59 - First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc32. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42374-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42374-9/fulltext)
13. Hess LM, DeLozier AM, Natanegara F et al.: First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 10:6677-6694, 2018. DOI: [10.21037/jtd.2018.11.87](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.87).
14. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al.: Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 152:174-184, 2021. DOI: [10.1016/j.lungcan.2020.10.012](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012)
15. 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)
16. 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)
17. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al.: Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* Sept 28, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1910231](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231)

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) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) 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 Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher

Für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

PD Dr. med. Niels Reinmuth
Sprecher