

Evidenzaufbereitung zu Atezolizumab und Alectinib bei NSCLC nach vollständiger Resektion auf Basis der Daten aus der frühen Nutzenbewertung

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Lungenkarzinom, Version 4
Auftrag Nr. 25-01-01

Evidenzbericht des OL-Office

Inhalt

1	Hintergrund.....	3
2	Methodisches Vorgehen	4
2.1	PICO-Fragestellungen	4
2.2	Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion.....	4
2.3	Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz	4
3	Ergebnisse	6
3.1	Alectinib vs. Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium IB-III A.....	6
3.1.1	Zusammenfassung der Bewertung.....	6
3.1.2	Evidenztabellen	8
3.2	Atezolizumab vs. Best supportive Care zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium II-III	13
3.2.1	Zusammenfassung der Bewertung.....	13
3.2.2	Evidenztabellen	15
4	Tabellenverzeichnis	19

1 Hintergrund

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen öffentlich zugängliche Dokumente mit bewerteter Evidenz zu definierten PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Diese aufbereitete Evidenz wurde für die Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (Version 4) herangezogen und als Grundlage der Evidenzbasierung der PICO-Fragestellungen der Leitlinie zur medikamentösen Therapie mit Atezolizumab und Alectinib bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC in der adjuvanten Situation genutzt.

Im vorliegenden Bericht werden das Vorgehen und die Ergebnisse der Evidenzbewertung auf Grundlage von AMNOG-Daten für PICO-Fragestellungen zu Atezolizumab und Alectinib in der adjuvanten Situation beschrieben.

2 Methodisches Vorgehen

Die Evidenzaufbereitung für die medikamentösen PICO-Fragestellungen der Leitlinie auf Grundlage der Daten der frühen Nutzenbewertung wurde durch das OL-Office durchgeführt.

2.1 PICO-Fragestellungen

Tabelle 1: PICO-Fragestellungen

PICO-Nr.	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte
Alectinib-1	Erwachsene mit NSCLC und ALK-Translokation nach kompletter Resektion a) Stadium IB b) Stadium II c) Stadium IIIA	Alectinib	Chemotherapie	OS, DFS/Rezidive, QoL, Nebenwirkungen
Atezolizumab-1	Erwachsene mit NSCLC nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie a) Stadium II b) Stadium III	Atezolizumab	Best supportive Care	OS, DFS/Rezidive, QoL, Nebenwirkungen

2.2 Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion

Es erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zu Atezolizumab bzw. Alectinib beim Lungenkarzinom von der G-BA-Website (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> letzte Abfrage: 21.01.2025). Die Dokumente der identifizierten AMNOG-Verfahren (Beschluss-Dokumente, IQWiG-Nutzenbewertungen) wurden basierend auf den o.g. PICO-Kriterien auf Einschluss geprüft.

Die in den eingeschlossenen AMNOG-Beschlussdokumenten bzw. IQWiG-Nutzenbewertungen dargestellten Studienergebnisse wurden in eine Datenbank extrahiert und die extrahierten Ergebnisse von einer zweiten Person auf Richtigkeit geprüft. Allgemeine Angaben zum Studiendesign der bewertungsrelevanten Studien wurden über eine automatisierte Abfrage der Studienregistereinträge gewonnen.

2.3 Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz

Basierend auf der Einschätzung des Verzerrungspotentials und der Ergebnissicherheit der Daten durch das IQWiG wurde eine Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse pro Endpunkt nach den GRADE-Ansatz vorgenommen. Bei der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential mögliche Einschränkungen aufgrund von Indirektheit, Inkonsistenz, mangelnder Präzision und

Publikationsbias berücksichtigt. Bei der Einschätzung der Gesamtqualität wurde die klinische Relevanz der Effekte nicht berücksichtigt.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
⊖⊖⊖⊖ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung der Evidenz nicht geeignet.

1) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

3 Ergebnisse

Für die PICO-Fragestellungen zu Atezolizumab wurden zwei AMNOG-Verfahren identifiziert (AMNOG-Verfahren 849 und 1136), wobei das Verfahren 1136 die Neubewertung zu Verfahren 849 nach Fristablauf umfasst und für die vorliegende Evidenzaufbereitung herangezogen wurde. Für die PICO-Fragestellungen zu Alectinib wurde ein AMNOG-Verfahren (Nr. 1100) identifiziert und eingeschlossen. Die Evidenzaufbereitung erfolgte jeweils auf Basis der Daten der veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen.

3.1 Alectinib vs. Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium IB-III A

Ein zusammenfassendes Evidenzkurzprofil sowie die detaillierten Evidenztabelle n zur vorliegenden PICO-Fragestellung sind nachfolgend abgebildet.

3.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 2: Evidenzkurzprofil zu Alectinib

Zusammenfassung	
Population	Erwachsene mit NSCLC und ALK-Translokation nach kompletter Resektion a) Stadium IB b) Stadium II c) Stadium IIIA
Intervention	Adjuvante Therapie mit Alectinib
Komparator	Chemotherapie
Evidenzgrundlage	Studie ALINA (NCT03456076 , Datenschnitt 26.06.2023): Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Patientenpopulation mit Krankheitsstadium IB-III A gemäß UICC 7 ^{1) 2)}

Zusammenfassung		
	○ Stadium IB: 13 % bzw. 7 % ○ Stadium IIA: 29 % bzw. 33 % ○ Stadium IIB: 4 % bzw. 4 % ○ Stadium IIIA: 54 % bzw. 56 %	
Primäre Datenquelle	Nutzenbewertungsverfahren zu Alectinib, adjuvante Therapie (2025) ; Stand: 21.01.2025	
Endpunkte	Ergebnisse	GRADE-Bewertung
OS	Kein stat. signifikanter Unterschied	⊕⊕⊕⊖
Krankheitsfreies Überleben/ Rezidive	Stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.24 [95% KI 0.13; 0.43] / RR 0.29 [95% KI 0.17; 0.49]	⊕⊕⊕⊖
Patientenberichtete Symptomatik	Kein stat. sign. Unterschied zu Woche 12	⊕⊕⊕⊖
QoL	Stat. sign. Vorteil im psychischen Summenscore des SF-36 zu Woche 12; Kein stat. sign. Unterschied im körperlichen Summenscore des SF-36 zu Woche 12	⊕⊕⊕⊖
UE (aggregiert)	Stat. sign. Vorteile bei SUE, schweren UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE	⊕⊕⊕⊖
Spezifische UE	Sowohl stat. sign. Vorteile als auch Nachteil	⊕⊕⊕⊖

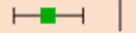
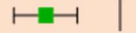
- 1) Die Verteilung der Tumorstadien gemäß UICC 8 in den Studienarmen war wie folgt: Stadium IB 5% bzw. 4 %, Stadium IIA 8% bzw. 3%, Stadium IIB 31% bzw. 35%, Stadium IIIA 51% bzw. 54% sowie Stadium IIIB 5% in beiden Armen.
- 2) Subgruppenanalysen zeigten keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA gemäß UICC 7) und damit keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium gemäß UICC 7. Subgruppenanalysen nach Krankheitsstadium gemäß UICC 8 liegen nicht vor.

3.1.2 Evidenztabellen

Tabelle 3: Design der Studie ALINA

A phase iii, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected stage ib (tumors equal to or larger than 4cm) to stage iiia anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
ALINA	Randomized, Parallel, PHASE3 Open Label study	Patients with Stage 1-3 and ECOG 0-1 Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Alectinib (N=130) ¹	Platinum-based chemotherapy (N=127) ²	Primary: Disease-free Survival (DFS), as Assessed by the Investigator Secondary: Overall Survival (OS)
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Die Behandlung mit Alectinib erfolgte über 24 Monate oder bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin oder des Patienten, die Therapie abubrechen oder bis zum Tod. 2: Therapie nach Wahl des Arztes/der Ärztin: Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed. Bei inakzeptable Toxizitäten konnte Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden.					

Tabelle 4: Evidenztabelle zu 'Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von Erwachsenen mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind: Studie ALINA'

Outcome	Alectinib N=130		Platinum-based chemotherapy N=127		Effect Estimate		GRADE
Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von Erwachsenen mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind: Studie ALINA							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival, Time To Event ^{1,2}	N=130	[;] 2 (1.5%)	N=127	[;] 4 (3.1%)	HR 0.46 [0.08; 2.52] p=0.360		⊕⊕⊕⊖ ^a
Disease-Free Survival, Time To Event ^{3,4,5,6}	N=130	[;] 15 (11.5%)	N=127	41.3 [28.5;] 50 (39.4%)	HR 0.24 [0.13; 0.43] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
Disease-Free Survival, Time To Event ^{3,4,6,7}	N=130	[;] 16 (12.31%)	N=127	[37.4;] 39 (30.71%)	HR 0.3 [0.17; 0.54] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^{d,c}
Recurrence Rate ^{8,9}	N=130	15 (11.5%)	N=127	50 (39.4%)	RR 0.29 [0.17; 0.49] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
Recurrence Rate ¹⁰	N=130	16 (12.3%)	N=127	39 (30.7%)	RR 0.4 [0.24; 0.67] p< 0.001		⊕⊕⊕⊖ ^{d,c}
Short Form Health 36 (SF-36 MCS) ^{12,13}	N=109	8 (7.3%)	N=91	22 (24.2%)	RR 0.3 [0.14; 0.65] p=0.002		⊕⊕⊕⊖ ^{b,f}

Outcome	Alectinib N=130		Platinum-based chemotherapy N=127		Effect Estimate		GRADE
Short Form Health 36 (SF-36 PCS) ¹⁴	N=109	7 (6.4%)	N=91	5 (5.5%)	RR 1.37 [0.45; 4.17] p=0.576		⊕⊕⊕⊖ ^{b,f}
Adverse Events-Gesamt ^{15,16,17,18}	N=128	126 (98.4%)	N=120	112 (93.3%)	[;]		⊖⊖⊖⊖ ^g
Adverse Events (CTCAE ≥3) - Gesamt-TTE ^{16,19,20,21}	N=128	[;] 38 (29.7%)	N=120	[;] 37 (30.8%)	HR 0.5 [0.29; 0.85] p=0.009		⊕⊕⊕⊖ ^d
Serious Adverse Events - Gesamt - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 17 (13.3%)	N=120	[;] 10 (8.3%)	HR 0.32 [0.1; 1.04] p=0.048		⊕⊕⊕⊖ ^d
AE-Disc - TTE ^{16,17,21}	N=130	[;] 7 (5.38%)	N=127	[;] 15 (11.81%)	HR 0.24 [0.08; 0.71] p=0.005		⊕⊕⊕⊖ ^h
Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 87 (68%)	N=120	[;] 95 (79.2%)	HR 0.42 [0.31; 0.58] p<0.001		⊕⊕⊕⊖ ^{d,b}
Adverse Events: Unwohlsein - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 6 (4.7%)	N=120	[;] 16 (13.3%)	HR 0.27 [0.1; 0.74] p=0.007		⊕⊕⊕⊖ ^{d,b}
Adverse Events: Appetit vermindert - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 7 (5.5%)	N=120	[;] 35 (29.2%)	HR 0.16 [0.07; 0.36] p<0.001		⊕⊕⊕⊖ ^{d,b}

Outcome	Alectinib N=130		Platinum-based chemotherapy N=127		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Myalgie (CTCAE ≥3) - TTE ^{16,20,24}	N=128	[;] 1 (0.8%)	N=120	[;] 0 (0%)	[;] p=0.333		⊕⊕⊕⊕ ^{d,a}
Adverse Events: Hepatotoxizität (CTCAE ≥3) - TTE ^{16,20,22}	N=128	[;] 6 (4.7%)	N=120	[;] 0 (0%)	[;] p=0.029		⊕⊕⊕⊕ ^{d,a}
Adverse Events: Hämatopoetische Zytopenien (CTCAE ≥3) - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 1 (0.8%)	N=120	[;] 25 (20.8%)	HR 0.03 [0; 0.25] p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{d,j}
Adverse Events: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (CTCAE ≥3) - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 8 (6.3%)	N=120	[;] 1 (0.8%)	HR 6.77 [0.83; 55.13] p=0.038		⊕⊕⊕⊕ ^{d,a}
Serious Adverse Events: ILD / Pneumonitis - TTE ^{16,20,22}	N=128	[;] 1 (0.8%)	N=120	[;] 0 (0%)	[;] p=0.333		⊕⊕⊕⊕ ^{d,a}
Kontinuierliche Endpunkte							
EQ-5D (VAS) ¹¹	N=126	-0.5 (1.1)	N=119	-1.5 (1.2)	MD 1.01 [-1.81; 3.83]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,e}
1: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht 2: Todesfälle 3: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate) 4: umfasst die Ereignisse Todesfall, lokales Rezidiv, regionales Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres NSCLC 5: gemäß Beurteilung durch Prüferin bzw. Prüfer 6: Anteil der Personen mit DFS-Ereignis 7: gemäß Blinded Independent Central Review 8: Rezidivrate gemäß Prüferin bzw. Prüfer 9: AD: - 27.9 % 10: Rezidivrate gemäß Blinded Independent Central Review 11: Veränderung im Gesundheitszustand zu Woche 12. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, positive Effekte (Intervention minus Vergleich)							

Outcome	Alectinib N=130	Platinum-based chemotherapy N=127	Effect Estimate		GRADE
bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100) 12: Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zu Woche 12. Eine Abnahme des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 5,8 bis 69,9 für MCS) 13: AD: - 16.9 % 14: Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zu Woche 12. Eine Abnahme des PCS um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS) 15: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt 16: Ereignisrate 17: Mediane Zeit bis zum Ereignis: k. A. 18: keine Angaben zum Effektschätzer HR 19: Schwere UE - Gesamt 20: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis: k. A. 21: Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm führt dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 4 Monate nach Randomisierung abbildet 22: HR nicht schätzbar					
a: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung c: Beobachtungsdauer deckt Hochrisikozeitraum für Rezidive nicht vollständig ab d: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen e: im Studienverlauf sinkender und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanter Rücklauf von Fragebogen f: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden g: Beurteilung des Effektes aufgrund fehlender Effektschätzung nicht möglich h: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch i: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)					
AE: Adverse Events; CTCAE ≥ 3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥ 3 ; DFS: Disease-Free Survival; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; OS: Overall Survival; SAE: Serious Adverse Events; SF-36: Short Form Health 36; SF-36 MCS: Mental Health Component Summary; SF-36 PCS: Physical Health Component Summary; TTE: Time To Event; VAS: Visual Analogue Scale					

3.2 Atezolizumab vs. Best supportive Care zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium II-III

Ein zusammenfassendes Evidenzkurzprofil sowie die detaillierten Evidenztabelle zur vorliegenden PICO-Fragestellung sind nachfolgend abgebildet.

3.2.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 5: Evidenzkurzprofil zu Atezolizumab vs. Best supportive Care zur adjuvanten Behandlung des NSCLC

Zusammenfassung		
Population	Erwachsene mit NSCLC nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie a) Stadium II b) Stadium III	
Intervention	Adjuvante Therapie mit Atezolizumab	
Komparator	Best supportive Care	
Evidenzgrundlage	Studie IMpower010 (NCT02486718 , Datenschnitt 26.01.2024): Atezolizumab vs. Best supportive Care ¹⁾ - Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II bis IIIA (UICC 7), deren Tumore eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben - Tumorstadium IIA: 29 % bzw. 32 % - Tumorstadium IIB: 25 % bzw. 15 % - Tumorstadium IIIA: 45 % bzw. 53 %	
Primäre Datenquelle	Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab, adjuvante Therapie (2025) ; Stand: 21.01.2025	
Endpunkte	Ergebnisse	GRADE-Bewertung

Zusammenfassung		
OS	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.47 [95% KI 0.28; 0.80]	⊕⊕⊕⊖
Krankheitsfreies Überleben/ Rezidivrate	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.52 [95% KI 0.33; 0.80] / RR 0,61 [95% KI 0.44; 0.84]	⊕⊕⊕⊕
Patientenberichtete Symptomatik	keine Daten	-
QoL	Keine Daten	-
UE (aggregiert)	stat. sign. Nachteil gegenüber Kontrolle bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE; kein Unterschied bei schweren UE	⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊖⊖
Spezifische UE	stat. sign. Nachteile gegenüber Kontrolle	⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊖⊖

- 1) Zu Effekten bei den unterschiedlichen Krankheitsstadien: Die bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie IMpower010 umfasste Patientinnen und Patienten mit NSCLC der Stadien II bis IIIA (gemäß UICC 7). Es zeigte sich endpunktübergreifend keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsstadium (IIA vs. IIB vs. IIIA gemäß UICC 7) und damit keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium. Es ist daher nicht von unterschiedlichen Effekten von Atezolizumab auf die betrachteten Patientenpopulationen (IIA vs. IIB vs. IIIA gemäß UICC 7) auszugehen. Angaben gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC liegen nicht vor.

3.2.2 Evidenztabellen

Tabelle 6: Design der Studie IMpower010

A phase iii, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-pd-l1 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage ib-iiia non-small cell lung cancer					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
IMpower010	Randomized, Parallel, PHASE3 Open Label study	Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	Atezolizumab (N=507) ¹ Atezolizumab (N=106) ²	Best supportive care (N=498) ³ Best supportive care (N=103) ⁴	Primary: Disease-Free Survival (DFS), Assessed Using Computed Tomography (CT)/Magnetic Resonance Imaging (MRI)/X-Ray Secondary: Overall Survival (OS) in the ITT Population
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Enrollment phase: participants will receive four 21-day cycles of cisplatin-based chemotherapy (cisplatin plus either vinorelbine or docetaxel or gemcitabine or pemetrexed \[non-squamous cell nsclc only\]), unless unacceptable toxicity, disease relapse, or participant's decision to discontinue occur. randomization phase: participants will receive atezolizumab 1200 milligrams (mg) intravenously (iv) every 3 weeks (q3w) for sixteen 21-day cycles and will undergo periodic chest x-ray and ct scan. 2: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Interventionsarms: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II bis IIIA, PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Fusion 3: Enrollment phase: participants will receive four 21-day cycles of cisplatin-based chemotherapy (cisplatin plus either vinorelbine or docetaxel or gemcitabine or pemetrexed \[non-squamous cell nsclc only\]), unless unacceptable toxicity, disease relapse, or participant's decision to discontinue occur. randomization phase: after enrollment phase participants will receive only the best supportive care and will undergo periodic chest x-ray and ct scan. 4: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Kontrollarms: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II bis IIIA, PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Fusion					

Tabelle 7: Evidenztabelle zu 'Atezolizumab vs. Best supportive care zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PDL1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben: Studie IMpower010'

Outcome	Atezolizumab N=106	Best supportive care N=103	Effect Estimate		GRADE
Atezolizumab vs. Best supportive care zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PDL1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben: Studie IMpower010					
Dichotome Endpunkte					
Overall Survival, Time To Event ^{1,2}	N=106 [;] 22 (20.8%)	N=103 87.1 [72;] 41 (39.8%)	HR 0.47 [0.28; 0.8] p=0.005		⊕⊕⊕⊕ ^a
Disease-Free Survival, Time To Event ^{3,4,5}	N=106 [;] 34 (32.1%)	N=103 42.9 [32;] 55 (53.4%)	HR 0.52 [0.33; 0.8] p=0.003		⊕⊕⊕⊕
Recurrence Rate ⁴	N=106 34 (32.1%)	N=103 55 (53.4%)	RR 0.61 [0.44; 0.84] p=0.002		⊕⊕⊕⊕
Adverse Events: Gesamt ⁶	N=104 99 (95.2%)	N=101 71 (70.3%)	RR 1.35 [1.184; 1.548] p=0.0000		⊕⊕⊕⊕ ^b
Adverse Events (CTCAE ≥ 3): Gesamt ⁶	N=104 21 (20.2%)	N=101 11 (10.9%)	RR 1.85 [0.94; 3.65] p= 0.070		⊕⊕⊕⊕ ^c
Serious Adverse Events:Gesamt ⁶	N=104 16 (15.4%)	N=101 4 (4%)	RR 3.88 [1.34; 11.22] p= 0.006		⊕⊕⊕⊕ ^c

Outcome	Atezolizumab N=106		Best supportive care N=103		Effect Estimate		GRADE
AE-Disc ^{6,7}	N=104	20 (19.2%)	N=101	0 (0%)	RR 39.83 [2.44; 649.84] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
Adverse Events: Fieber ⁶	N=104	11 (10.6%)	N=101	0 (0%)	RR 22.34 [1.33; 374.2] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b,e}
Adverse Events: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ⁶	N=104	36 (34.6%)	N=101	6 (5.9%)	RR 5.83 [2.57; 13.23] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
Serious Adverse Events: Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^{6,8}	N=104	7 (6.7%)	N=101	0 (0%)	[;] p=0.008		⊕⊕⊕⊕ ^c
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate) 2: Todesfälle 3: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate) 4: umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, neuer primärer Lungenkrebs sowie Tod ohne Rezidiv 5: Anteil der Personen mit einem DFS-Ereignis 6: Ereignisrate 7: Abbruch bezieht sich auf die Behandlung mit Atezolizumab. Im Vergleichsarm hatte 1 Patientin / Patient die Therapie BSC abgebrochen. Es ist unklar, welche supportive Maßnahme genau abgebrochen wurde. 8: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ und zudem Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden							
a: Hohes Risiko für Verzerrung aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung c: unvollständig beobachtete Patientinnen und Patienten aufgrund von deutlich unterschiedlichen Gründen für den Therapieabbruch d: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch e: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)							
AE: Adverse Events; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DFS: Disease-Free Survival; OS: Overall Survival; SAE: Serious Adverse Events							

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Fragestellungen	4
Tabelle 2: Evidenzkurzprofil zu Alectinib	6
Tabelle 3: Design der Studie ALINA.....	8
Tabelle 4: Evidenztabelle zu 'Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von Erwachsenen mit ALK- positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind: Studie ALINA '	9
Tabelle 5: Evidenzkurzprofil zu Atezolizumab vs. Best supportive Care zur adjuvanten Behandlung des NSCLC.....	13
Tabelle 6: Design der Studie IMpower010.....	15
Tabelle 7: Evidenztabelle zu 'Atezolizumab vs. Best supportive care zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PDL1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben: Studie IMpower010'	16