



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ceritinib

Vom 1. Februar 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10
5. Beschluss	13
6. Anhang.....	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren	19
1. Bewertungsgrundlagen.....	19
2. Bewertungsentscheidung	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2 Nutzenbewertung	19
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	19
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
2.2.4 Therapiekosten.....	19
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	24
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	25
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	25
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	27
5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	49

5.3	Stellungnahme der Takeda GmbH	56
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	66
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	71
5.6	Stellungnahme der medac GmbH.....	80
5.7	Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft.....	90
D.	Anlagen	118
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	118
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 folgende 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

Am 23. Juni 2017 hat Ceritinib (Zykadia®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO am 20. Juli 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellt

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 Ceritinib 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 Ceritinib (Zykadia®) gemäß Fachinformation

„Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Crizotinib

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Ceritinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Afatinib, Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Necitumumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use: Carboplatin

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie)

Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dabrafenib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Trametinib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – (Stand: 26.02.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie

- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASCL, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Da ALK-positive, nichtkleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Necitumumab).

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für die Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)) eine, durch die vorliegende Evidenz gestützte, mögliche Therapieoption. Leitlinien beschreiben zudem Bevacizumab zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie als eine mögliche Therapiealternative für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber, sodass Bevacizumab nicht als eine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen wird.

Für die zielgerichtete Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms steht der Wirkstoff Crizotinib zur Verfügung, welcher mit einem hohen Empfehlungsgrad in aktuellen Leitlinien als ALK-spezifische Therapie empfohlen wird. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt werden (Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für Ceritinib zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst:

”

- Crizotinib
oder
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

”

Da mit Crizotinib eine ALK-spezifische, in der Versorgung etablierte Therapie zur Verfügung steht, welche für Patienten mit ALK-positiven Tumoren nach der vorliegenden Evidenz einen eindeutig höheren therapeutischen Nutzen im Vergleich zu anderen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen aufweist, ist Crizotinib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ceritinib wie folgt bewertet:

Zur Erstlinienbehandlung für Patienten mit fortgeschrittenem, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Mangels verfügbarer RCTs wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer drei für einen indirekten Vergleich von Ceritinib und Crizotinib relevante Studien identifiziert.:

- die Studie ASCEND-4 zu Ceritinib und die Studien PROFILE1014 und 1029 zu Crizotinib

Die **Studie ASCEND-4** ist die Zulassungsstudie von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um die einzige randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Studie (RCT) mit Ceritinib im Anwendungsgebiet. In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium (Stadium IIIB oder IV) eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder eine Behandlung mit Ceritinib oder mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie aus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Daher stellt eine platinbasierte Kombinationschemotherapie den einzig möglichen Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich dar.

Zu Crizotinib im Vergleich mit diesem Brückenkomparator identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die zwei **Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029**. Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Studien. In die Studien wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eingeschlossen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sind für einen indirekten Vergleich aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Zwischen den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 ergeben sich Unterschiede im Brückenkomparator:

- In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patienten im Kontrollarm eine initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie für maximal 4 Zyklen alle 21 Tage. Patienten ohne zwischenzeitliche Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.
- In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf maximal 6 Zyklen alle 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war nicht erlaubt.

Die Unterschiede im Brückenkomparator betreffen insbesondere Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird, da sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie unterscheiden. Demzufolge können Unterschiede auf langfristige Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, durch die verschiedenen Therapiestrategien nicht ausgeschlossen werden. Für solche Endpunkte ist ein indirekter Vergleich daher nicht geeignet.

Gesamtbewertung / Fazit

Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.

Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 350 bis 850 Patienten

Den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zu den Patientenzahlen wird mit Ausnahme der Berücksichtigung von jeweils minimalen und maximalen Anteilswerten für die Rechenschritte „Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC“ und „Anteil der Patienten im Stadium IIIB oder im Stadium IV“ auf Basis des Beschlusses zu Crizotinib (Beschluss vom 16. Juni 2016) gefolgt.

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für 2017 (56 095 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben. Über folgenden Rechenschritte wird diese Patientenpopulation auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 79,34 % bis 82,03 % (44.506 bis 46.015 Patienten).
2. Davon befinden sich 51,8 % bis 58,76 % der Patienten im Stadium IIIB oder im Stadium IV (23.054 bis 27.038 Patienten).
3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positiven Tumoren liegt bei 2,0 bis 3,9 %. Dementsprechend weisen 461 bis 1.054 Patienten einen ALK-positiven Tumor auf.
4. Eine Erstlinientherapie wird in 92,3 % bis 93,7 % der Fälle durchgeführt (426 bis 988 Patienten).
5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,07 % ergeben sich 366 bis 850 Patienten in der Zielpopulation.

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 Zykadia® (Wirkstoff: Ceritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ceritinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

ALK-Nachweis

Für die Auswahl von Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist ein genaues und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich.

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Einleitung der Therapie mit Zykadia nachgewiesen sein. Die Beurteilung eines ALK-positiven NSCLC sollte durch Labore durchgeführt

werden, die nachweislich über Kenntnisse bei der Anwendung der spezifisch angewendeten Technologien verfügen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceritinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ceritinib	750 mg	750 mg	5 x 150 mg	365	1825 Kapseln mit 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Crizotinib	2 x 250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ceritinib	6.158,54 €	5.808,33 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	150 mg, 150 Kapseln	[1,77 € ² ; 348,44 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Crizotinib	5.504,20 € 250 mg, 60 Kapseln	5.502,43 € [1,77 € ² ; 0,00 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2018

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 8. Dezember 2016, eingegangen am 9. Dezember 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. Februar 2017 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 19. Mai 2017 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Am 20. Juni 2017 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 21. Juni 2017 mitgeteilt.

Am 20. Juli 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Juli 2017 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 Ceritinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Oktober 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2017 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 23. Januar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Juni 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Dezember 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Dezember 2017; 03. Januar 2018; 16. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 1. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Dezember 2017 (BAnz AT 06.02.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ceritinib gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ceritinib

Beschluss vom: 1. Februar 2018
In Kraft getreten am: 1. Februar 2018
BAnz AT 23.02.2018 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juni 2017):

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Crizotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine validen Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 350 bis 850 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 Zykadia® (Wirkstoff: Ceritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ceritinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

ALK-Nachweis

Für die Auswahl von Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist ein genaues und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich.
Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Einleitung der Therapie mit Zykadia nachgewiesen sein. Die Beurteilung eines ALK-positiven NSCLC sollte durch Labore durchgeführt werden, die nachweislich über Kenntnisse bei der Anwendung der spezifisch angewendeten Technologien verfügen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ceritinib	70.668,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Crizotinib	66.946,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ceritinib
(neues Anwendungsgebiet:
Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)**

Vom 1. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Dezember 2017 (BANz AT 06.02.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ceritinib gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ceritinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juni 2017):

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Crizotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine validen Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 350 bis 850 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 Zykadia® (Wirkstoff: Ceritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ceritinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

ALK-Nachweis

Für die Auswahl von Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist ein genaues und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich.

Der ALK-Positive NSCLC-Status sollte vor Einleitung der Therapie mit Zykadia nachgewiesen sein. Die Beurteilung eines ALK-positiven NSCLC sollte durch Labore durchgeführt werden, die nachweislich über Kenntnisse bei der Anwendung der spezifisch angewendeten Technologien verfügen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Intenseite.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ceritinib	70 668,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Crizotinib	66 946,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Juli 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Ceritinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2017 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 Patienten-gruppen"

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceritinib (neues Anwendungsgebiet - Erstlinienbehandlung) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceritinib \(neues Anwendungsgebiet - Erstlinienbehandlung\)](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceritinib (neues Anwendungsgebiet - Erstlinienbehandlung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ceritinib
- **Handelsname:** Zykadia®
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2017
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-08-01-D-296)

- [Modul 1 \(580,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2003/2017-07-18_Modul1_Ceritinib.pdf)
- [Modul 2 \(523,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2004/2017-07-18_Modul2_Ceritinib.pdf)
- [Modul 3A \(1,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2005/2017-07-18_Modul3A_Ceritinib.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/304/>

01.11.2017

- [Modul 4A \(10,4 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2006/2017-07-18_Modul4A_Ceritinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(14,6 MB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2008/2017-08-01_Informationen-zVT_Ceritinib-D-296.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ceritinib (Zykadia®)

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Ceritinib als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Crizotinib

Stand der Information: Juni 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(420,1 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2007/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-D-296.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2017
- Mündliche Anhörung: 11.12.2017

Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2017 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceritinib (neues Anwendungsgebiet - Erstlinienbehandlung) - Gemeinsamer Bundesausschuss
pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 **22.11.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ceritinib%20-%202017-08-01-D-296>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Ceritinib - 2017-08-01-D-296). 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 beigefügt 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 wird am 11.12.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.10.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/264/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.12.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 05.12.2017

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**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	21.11.2017
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	13.11.2017
Takeda GmbH	15.11.2017
Roche Pharma AG	22.11.2017
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2017
medac GmbH	22.11.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der AIO	22.11.2017

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
Novartis Pharma GmbH						
Schmidt, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fuchs, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Articus, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Stemmer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Pierzina, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Minarzyk, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda GmbH						
von Wallhoffen, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rancea, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Stuwe, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Chizari, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Klinikum der Universität München (Pneumologie u. Thorakale Onkologie u. Lungentumorzentrum)						

Huber, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der AIO						
Grohé, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.11.2017
Stellungnahme zu	Ceritinib/Zykadia®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Liste der Abkürzungen

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBI	Average Symptom Burden Index
BIRC	Blinded Independent Review Committee
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
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	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
n. e.	nicht erreicht
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PFS	Progression-free survival
SOC	System Organ Class
VAS	Visuelle Analogskala

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Ceritinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie von Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).</p> <p>Wie die Ergebnisse der Studie ASCEND-4 zeigen, führt die Ceritinib-Therapie gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie mit Pemetrexed zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 8,1 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 16,6 Monate im Ceritinib-Arm und damit einer klaren Senkung des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 45%, einer Verbesserung sowohl des extra- als auch intrakraniellen Tumoransprechens, einer für die Patienten spürbar längeren Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik wie Fatigue, Husten und Schmerzen sowie einem längerfristigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger Verminderung von teilweise schweren Nebenwirkungen.</p> <p>Im laufenden Verfahren hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Novartis über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert, die von einer Platin-basierten Chemotherapie oder Crizotinib auf Crizotinib geändert wurde.</p> <p>Novartis hat im Dossier die Option eines indirekten Vergleichs mit Crizotinib untersucht. Die Prüfung des Studiendesigns ergab jedoch, dass die Brückenkomparatoren der identifizierten Studien (ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029) nicht hinreichend ähnlich für einen</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indirekten Vergleich sind. Darüber hinaus wurden Unsicherheiten in Bezug auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen sowie Unterschiede bei der Erhebung bzw. Operationalisierung der Endpunkte identifiziert, die ebenfalls dazu führen, dass die Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich nicht verwertbar wären. Daher wurde im Dossier von der Durchführung eines indirekten Vergleichs abgesehen.</p> <p>Auch das IQWiG stellt Unterschiede bei der Umsetzung der Therapieregime in den Vergleichsarmen der identifizierten Studien sowie unterschiedliche Messstrategien bei der Erhebung patientenberichteter Endpunkte fest und stuft deshalb einen indirekten Vergleich als „in großen Teilen ungeeignet“ für die Nutzenbewertung ein. Trotzdem unterstellen die Autoren des IQWiG anhand eines visuellen Vergleichs von Kaplan-Meier-Kurven ein höheres Schadenspotential von Ceritinib. Dieser Vergleich ist aus Sicht von Novartis methodisch nicht zulässig, insbesondere da:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Brückenkomparator auch bei einer Beschränkung auf den vom IQWiG betrachteten initialen Studienzeitraum von 3 Monaten aufgrund unterschiedlicher Anteile der Patienten, die das schlechter verträgliche Cisplatin erhielten, nicht vergleichbar ist. So erhielten in der ASCEND-4 Studie von den 175 Patienten der Sicherheitspopulation nur 75 Patienten (43%) Cisplatin über die gesamte Behandlungsphase während dies in der Studie PROFILE 1014 für 91 der 169 Patienten (54%) der Fall war. 2. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der beiden Studien nicht gegeben ist. So war der Anteil älterer Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren im Ceritinib-Arm der 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie ASCEND-4 mit 24,3% deutlich höher als im Crizotinib-Arm von PROFILE 1014, in dem er lediglich 13,4% betrug. Dies deutet auf eine grundsätzlich schlechtere Prognose der Patienten unter Ceritinib hin.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die isolierte Betrachtung von Sicherheitsendpunkten ohne die gleichzeitige Betrachtung von Wirksamkeitsendpunkten nicht sachgerecht ist. Ein Vergleich der Wirksamkeit würde basierend auf den Ergebnisse zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben auf eine deutliche Überlegenheit von Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib zeigen. So betrug die Überlebenschance nach einem Jahr 83,6% unter Ceritinib, aber nur 68,6% unter Crizotinib. <p>Fazit</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber Crizotinib liegt keine direkte Vergleichsstudie vor. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs wurde von Novartis geprüft, jedoch erwiesen sich die identifizierten Studien als ungeeignet, da sie die Ähnlichkeitsannahmen für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend erfüllen. Dieser Einschätzung ist das IQWiG in seinem Bericht gefolgt. Schlussfolgerungen zu dem isolierten Endpunkt Grad-3/4-Ereignisse sind methodisch nicht sachgerecht. Einem solchen Vergleich müsste zudem auch eine Gegenüberstellung der Wirksamkeitsdaten folgen, die wiederum auf eine Überlegenheit von Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben hinweist.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einführung</p> <p>Ceritinib (Zykadia®) ist ein oraler, selektiver Inhibitor der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK), der spezifisch das Wachstum von Tumoren mit onkogenen ALK-Mutationen hemmt (1). Seit Mai 2015 ist Ceritinib zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Entsprechend der Zulassungserweiterung im Juni 2017 ist Ceritinib (Zykadia®) nun auch zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) indiziert (1).</p> <p>Das Lungenkarzinom ist ein vom respiratorischen Epithel ausgehender bösartiger Tumor der Lunge. Bei rund 85% aller Lungenkrebsfälle handelt es sich um ein NSCLC, ein ALK-positives Karzinom liegt bei circa 2-7% der NSCLC-Patienten vor (2-4). Trotz der Fortschritte der letzten 10 Jahre ist die Prognose von Lungenkarzinom-Patienten noch immer außerordentlich schlecht (5, 6). In den fortgeschrittenen Stadien wird die verbleibende Überlebenszeit in Monaten gemessen (7). Zugleich ist die Erkrankung in diesem Stadium mit einer ausgeprägten Symptomlast sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert (8-11). Eine Heilung ist bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Allgemeinen nicht mehr zu erwarten. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern sowie Krankheitssymptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern oder zumindest so lange</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sind für einen indirekten Vergleich aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Zwischen den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 ergeben sich Unterschiede im Brückenkomparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patienten im Kontrollarm eine initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie für maximal 4 Zyklen alle 21 Tage. Patienten ohne zwischenzeitliche Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie möglich zu erhalten (4, 5). Ceritinib steht Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC nur auch für die Erstlinienbehandlung als zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung.</p> <p>2. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>In einem Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 9. Februar 2017 sowie in der dazugehörigen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 20. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt (Beratungsanforderung 2016-B-183) (12):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie) <p>oder</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf maximal 6 Zyklen alle 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war nicht erlaubt. <p>Die Unterschiede im Brückenkomparator betreffen insbesondere Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird, da sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie unterscheiden. Demzufolge können Unterschiede auf langfristige Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, durch die verschiedenen Therapiestrategien nicht ausgeschlossen werden. Für solche Endpunkte ist ein indirekter Vergleich daher nicht geeignet.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung). <p>Darüber hinaus wurde Novartis von der Geschäftsstelle des G-BA empfohlen, die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib zu prüfen. Novartis ist dieser Empfehlung gefolgt.</p> <p>Nach der Einreichung des Dossiers am 20. Juni 2017 zur formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 Verfo hat der G-BA Novartis in einem Schreiben vom 21. Juni 2017 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als neue zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib bestimmt.</p> <p>Das eingereichte Dossier prüft die Möglichkeit des indirekten Vergleiches gegenüber Crizotinib und stellt die Ergebnisse der ASCEND-4-Studie zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der am 20. März 2017 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.</p> <p>3. Zusatznutzen gegenüber Platin-basierter Chemotherapie</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Unterlagen zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib basieren auf der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-4, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie mit Pemetrexed bei</p>	<p>Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC untersucht wurden (13).</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ceritinib ab (HR = 0,73 [0,50-1,08]; p = 0,056). Die Überlebenschancen nach einem bzw. zwei Jahren betrug 83,6% bzw. 70,6% im Ceritinib-Arm. Im Kontrollarm überlebten 58,2% nach zwei Jahren. Zu berücksichtigen ist, dass 42,8% der Patienten von der Kontrolle auf die Therapie mit Ceritinib gewechselt waren, weshalb die Ergebnisse potenziell stark zuungunsten von Ceritinib verzerrt sind.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der ASCEND-4-Studie. Nach Beurteilung durch das BIRC verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 8,1 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 16,6 Monate im Ceritinib-Arm. Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von 8,5 Monaten. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Ceritinib somit um 45% gesenkt werden (HR = 0,55 [0,42-0,73]; p < 0,001). Die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 24 Monaten unter Ceritinib bei 47,6% im Vergleich zu 18,6% unter der Chemotherapie.</p> <p>Die Auswertung des Tumoransprechens bestätigte den Vorteil der Ceritinib-Therapie. In der Auswertung durch das BIRC erreichte die Mehrzahl der Patienten im Ceritinib-Arm ein partielles oder vollständiges Ansprechen, die Gesamtansprechrates unter Ceritinib war nahezu dreimal so hoch wie unter der Chemotherapie (72,5% vs. 26,7%; p < 0,0001). Auch die Krankheitskontrollrate war im Ceritinib-Arm statistisch signifikant höher als im Komparator-Arm</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(84,7% vs. 73,8%; $p = 0,0094$). Im Ceritinib-Arm erreichten 90,5% der Responder ihr Ansprechen innerhalb der ersten 12 Wochen nach Studienbeginn, während dies nur bei 32% der Responder im Chemotherapie-Arm der Fall war. Dementsprechend lag die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen bei 6,1 Wochen unter Ceritinib bzw. 13,4 Wochen unter der Chemotherapie. Die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens nach 12 Wochen betrug 69,5% im Ceritinib-Arm, aber nur 10,8% im Komparator-Arm. Die Auswertung der Ansprechdauer belegt die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. So betrug die mediane Ansprechdauer unter der Therapie mit Ceritinib 23,9 Monate und war damit mehr als doppelt so lange wie im Komparator-Arm, in dem sie lediglich bei 11,1 Monaten lag. Auch die intrakranielle Gesamtansprechrates konnte von 18,3% unter der Chemotherapie statistisch signifikant auf 41,0% unter Ceritinib gesteigert werden ($p = 0,0064$). Eine Sensitivitätsanalyse, in die ausschließlich Patienten mit messbaren Hirnläsionen zu Studienbeginn eingeschlossen wurden, ergab eine Steigerung der intrakraniellen Gesamtansprechrates von 22,2% im Chemotherapie-Arm auf 57,1% im Ceritinib-Arm ($p = 0,0082$). Die mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens lag bei 16,6 Monaten in der Ceritinib-Gruppe bzw. bei 18,4 Monaten in der Kontrollgruppe, die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens für mindestens 12 Monate lag bei 60,4% unter der Ceritinib-Therapie bzw. 54,9% unter der Chemotherapie.</p> <p>Krankheitsbedingte Symptome wurden in der ASCEND-4-Studie mit Hilfe des QLQ-C30-Fragebogens der EORTC erhoben. Die Ergebnisse belegen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik unter Ceritinib in Bezug auf die Mehrzahl der untersuchten Symptome deutlich länger als unter der Chemotherapie. Die Zeit bis zum Eintritt</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer klinisch relevanten Verschlechterung von Fatigue konnte dabei um 11,0 Monate von 13,9 Monaten im Kontrollarm auf 24,9 Monate im Ceritinib-Arm verlängert werden (HR = 0,52 [0,36-0,76]; $p < 0,001$). Auch für die Symptome Schmerzen (HR = 0,41 [0,27-0,64]; $p < 0,001$), Schlaflosigkeit (HR = 0,56 [0,31-1,00]; $p = 0,047$) und Appetitverlust (HR = 0,46 [0,30-0,72]; $p < 0,001$) war der Vorteil der Ceritinib-Therapie statistisch signifikant. Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich dabei bereits innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil (14). Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib war dagegen lediglich für Diarrhö zu beobachten (HR = 3,36 [1,95-5,80]; $p < 0,001$).</p> <p>Die Auswertung des EORTC-QLQ-LC13 ergab sich für acht der zehn Items auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ceritinib. Wie bei der Erhebung der Daten mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 erwies sich Ceritinib im Hinblick auf das Symptom Schmerzen als deutlich überlegen. Sowohl für Schmerzen (Brust) als auch für Schmerzen (andere) konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der Ceritinib-Therapie nachgewiesen werden (HR = 0,35 [0,19-0,65]; $p < 0,001$ und HR = 0,45 [0,27-0,76]; $p = 0,002$). Auch für Husten und Dyspnoe, die zusammen mit Schmerzen zu den häufigsten und am stärksten belastenden Symptomen des Lungenkarzinoms zählen (8, 15-17), war die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung unter Ceritinib signifikant länger als unter der Chemotherapie (0,32 [0,17-0,62]; $p < 0,001$ und HR = 0,59 [0,39-0,90]; $p = 0,013$). Darüber hinaus trat eine Verschlechterung von Haarausfall (HR = 0,30 [0,18-0,52]), Mundschmerzen (HR = 0,28 [0,13-0,59]), periphere Neuropathie (HR = 0,32 [0,20-0,51]) sowie</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schluckbeschwerden (HR = 0,24 [0,11-0,52]) unter Ceritinib signifikant später ein als unter der Platin-basierten Kombinationschemotherapie (jeweils $p < 0,001$). Zusammen mit den Ergebnissen zum EORTC-QLQ-C30 belegen die vorgelegten Daten damit die klare Überlegenheit von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed in Bezug auf eine umfassende Kontrolle sowohl genereller als auch Lungenkrebs-spezifischer Krankheitssymptome.</p> <p>Für alle mittels LCSS erhobenen Krankheitssymptome konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ceritinib gegenüber der Vergleichstherapie nachgewiesen werden. So trat eine klinisch relevante Verschlechterung sowohl für Dyspnoe (HR = 0,56 [0,35-0,89]; $p = 0,013$), Husten (HR = 0,37 [0,20-0,67]; $p < 0,001$), Bluthusten (HR = 0,24 [0,06-0,96]; $p = 0,030$) und Schmerzen (HR = 0,45 [0,27-0,75]; $p = 0,002$) als auch für Fatigue (HR = 0,51 [0,34-0,76]; $p < 0,001$) und Appetitverlust (HR = 0,60 [0,40-0,90]; $p = 0,012$) unter Ceritinib statistisch signifikant später ein als unter der Platin-basierten Chemotherapie. Auch für den ASBI ergab sich ein klarer Trend zu einer später eintretenden Verschlechterung unter der Therapie mit Ceritinib (HR = 0,60 [0,35-1,02]; $p = 0,058$). Die Robustheit der Ergebnisse wird zudem durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, im Rahmen derer anstelle des Relevanzkriteriums von 10 Punkten ein Schwellenwert von 15 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Auch hier zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ceritinib für die Symptome Fatigue, Husten, Bluthusten und Schmerzen.</p> <p>Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mittels der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>visuellen Analogskala des EQ-5D zeigte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Allerdings trat eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Ceritinib später ein als unter der Chemotherapie (HR = 0,74 [0,48-1,14]; p = 0,164). Während die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung im Chemotherapie-Arm bei 19,4 Monaten lag, konnte im Ceritinib-Arm bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.</p> <p>Unter Ceritinib war eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über alle Bereiche hinweg später zu beobachten als unter der Chemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed (14). Für drei der fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion) war der Vorteil der Ceritinib-Therapie statistisch signifikant. So konnte das Risiko, eine klinisch relevante Verschlechterung der körperlichen Funktion zu erleiden, unter Ceritinib um 52% gesenkt werden (HR = 0,48 [0,31-0,74]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer solchen Verschlechterung lag im Ceritinib-Arm bei 26,5 Monaten, aber nur bei 19,1 Monaten im Chemotherapie-Arm. Für die Funktionsskalen „Rollenfunktion“ und „kognitive Funktion“ war das Risiko einer Verschlechterung unter der Therapie mit Ceritinib um 55% bzw. 34% reduziert (HR = 0,45 [0,31-0,66]; p < 0,001 bzw. HR = 0,66 [0,45-0,99]; p = 0,041), wobei die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Ceritinib-Gruppe 10,8 Monate bzw. 5,8 Monate länger war als in der Komparator-Gruppe. Für alle drei Skalen zeigte sich der Vorteil der Ceritinib-Therapie durchgehend von der ersten Erhebung drei Wochen nach Beginn der Behandlung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unter Ceritinib-Therapie trat eine Verschlechterung der Lebensqualität gemessen mittels LCSS-Fragebogen für alle drei Lebensqualitätsskalen des LCSS unter der Ceritinib-Therapie später ein als unter der Chemotherapie. Für die beiden Items „Aktivitätsbeeinträchtigung“ und „allgemeine Lebensqualität“ war der Vorteil von Ceritinib statistisch signifikant (HR = 0,47 [0,31-0,71]; $p < 0,001$ und HR = 0,59 [0,40-0,89]; $p = 0,011$). Auch für die Skala „symptombedingtes Leiden“ bewegte sich der p-Wert klar in Richtung des allgemein üblichen Signifikanzniveaus von $p = 0,05$ (HR = 0,66 [0,43-1,01]; $p = 0,055$). Die Robustheit der Ergebnisse wird außerdem durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, für die ein Kriterium von 15 Punkten als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde.</p> <p>Wie bei der fortgeschrittenen Therapiesituation zu erwarten, wurde bei fast allen Patienten über ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war dabei in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Allerdings traten unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, trotz der erheblich längeren Expositionszeit im Ceritinib-Arm seltener auf als im Chemotherapie-Arm (11,1% vs. 16,6%). Dementsprechend ergab sich bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ceritinib-Therapie (HR = 0,47 [0,26-0,84]; $p = 0,009$). Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten sich auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 1,24 [0,96-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1,60]; p = 0,092 bzw. HR = 0,86 [0,61-1,22]; p = 0,413).</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich nach den Vorgaben der AM-NutzenV ein <u>beträchtlicher Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie</u> bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC aus der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der extra- und intrakraniellen Remissionsraten, der Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik, dem andauernden Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Verminderung von Nebenwirkungen.</p> <p>4. Indirekter Vergleich mit Crizotinib</p> <p>Gemäß der Empfehlung des G-BA hat Novartis im Dossier die Option eines indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib über die in der systematischen Recherche als relevant identifizierten Studien ASCEND-4 (Ceritinib-Seite) sowie PROFILE 1014 und PROFILE 1029 (Crizotinib-Seite) untersucht, die potenziell die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator der Platin-basierten Chemotherapie erlauben könnten (13). Die Prüfung des Studiendesigns ergab jedoch, dass die Studien nicht als hinreichend ähnlich für die einem indirekten Vergleich zugrundeliegende Ähnlichkeitsannahme angesehen werden können. Ausschlaggebend für diese Einschätzung sind die fehlende Vergleichbarkeit des Brückenkomparators und Unterschiede in den Studienpopulationen. Auch das IQWiG stellt in seinem Bewertungsbericht Unterschiede bei der Umsetzung der Therapieregime in den Vergleichsarmen der Studien ASCEND-4 bzw. PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sowie</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterschiedliche Messstrategien bei der Erhebung patientenberichteter Endpunkte fest und stuft deshalb einen indirekten Vergleich auf Basis dieser Studien als in großen Teilen ungeeignet für die Nutzenbewertung ein (18). Daher kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass der <u>Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib nicht belegt</u> ist (18).</p> <p>Dennoch vergleichen die Autoren des IQWiG-Berichts das Risikos für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses der CTCAE-Grade 3 und 4 zwischen dem Ceritinib-Arm der ASCEND-4-Studie und dem Crizotinib-Arm der PROFILE 1014-Studie innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate anhand der für beide Studien vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven. Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass die betrachteten Ereignisse maßgeblich innerhalb eines Beobachtungszeitraums auftraten, in dem die in den Kontrollarmen verabreichte Chemotherapie aus Sicht des Instituts vergleichbar und damit das Risiko eines Ereignisses unter der Kontrollbehandlung in den beiden Studien ähnlich groß war. Aus dem durchgeführten Vergleich leitet das IQWiG ein höheres Schadenpotenzial von Ceritinib gegenüber Crizotinib ab. Zugleich wird kritisiert, dass Novartis keine entsprechenden Auswertungen im Dossier vorgelegt hat (18). Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass Novartis für die Studie PROFILE 1014 lediglich die in Fachjournalen sowie im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib veröffentlichten Daten zur Verfügung stehen. Weitere dem IQWiG bislang nicht vorliegende Daten können somit nicht vorgelegt werden. Insbesondere ist der vom IQWiG angestrebte indirekte Vergleich auf Basis der ersten 4 Behandlungszyklen jedoch aus verschiedenen Gründen nicht aussagekräftig, die im Folgenden dargelegt werden sollen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vergleichbarkeit des Brückenkomparators innerhalb der ersten 4 Behandlungszyklen</u></p> <p>Auch bei einer Beschränkung des betrachteten Studienzeitraums auf die initialen 4 Zyklen der Kombinationschemotherapie kann die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht als gegeben angesehen werden. So war der Anteil der Patienten, bei denen Cisplatin als Platin-Komponente der Chemotherapie eingesetzt wurde, in den beiden Studien relevant verschieden. Während in der ASCEND-4-Studie von den 175 Patienten der Sicherheitspopulation nur 75 Patienten (43%) Cisplatin über die gesamte Behandlungsphase mit der Kombinationstherapie erhielten, war dies in der Studie PROFILE 1014 für 91 der 169 Patienten (54%) der Fall (13, 19-21). Da Cisplatin jedoch im Vergleich zu Carboplatin ein ungünstigeres Sicherheitsprofil aufweist (5, 22-24), kann eine unterschiedliche Auswirkung der Chemotherapie-Behandlung in den betrachteten Studien mit einem niedrigeren Risiko für unerwünschte Ereignisse im Vergleichsarm der ASCEND-4-Studie und einer im Verhältnis dazu gesehen schlechteren Verträglichkeit von Ceritinib nicht ausgeschlossen werden.</p> <p><u>Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen</u></p> <p>Die Tatsache, dass das Risiko eines Grad-3/4-Ereignisses innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate im Vergleichsarm der ASCEND-4-Studie trotz des geringeren Anteils der Patienten unter der schlechter verträglichen Cisplatin-Therapie höher war als im Vergleichsarm der PROFILE 1014-Studie (50% vs. 45%), deutet zudem darauf hin, dass die Patientenpopulationen der beiden Studien hinsichtlich ihrer Prognose nicht vergleichbar waren und Patienten der ASCEND-4-Studie insgesamt eine schlechtere Prognose aufwiesen als</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten der PROFILE 1014-Studie. Tatsächlich war auch der Anteil älterer Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren im Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-4 mit 24,3% deutlich höher als im Crizotinib-Arm von PROFILE 1014, in dem er lediglich 13,4% betrug, was ebenfalls für eine schlechtere Prognose von Patienten unter Ceritinib spricht (19, 21). Eine weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass ein Vergleich der Ergebnisse zu den Wirksamkeitsendpunkten zwischen den Kontrollarmen der beiden Studien, der Hinweise auf die tatsächliche Vergleichbarkeit der Studienpopulationen liefern würde, aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht aussagekräftig ist. Insgesamt kann die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Studien ASCEND-4 und PROFILE 1014 somit nicht als gewährleistet angesehen werden, was die Aussagekraft eines indirekten Vergleichs ebenfalls einschränkt.</p> <p><u>Berücksichtigung von Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten</u></p> <p>Darüber hinaus ist die vom IQWiG vorgenommene isolierte Betrachtung unerwünschter Ereignisse ohne die gleichzeitige Berücksichtigung von Wirksamkeitsendpunkten nicht als sachgerecht anzusehen. So kann auch ein eventuell vorhandenes höheres Schadenpotenzial durch Vorteile bei den Wirksamkeitsendpunkten mehr als aufgewogen werden, so dass sich bei der Gesamteinschätzung dennoch ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt (vgl. z.B. die Nutzenbewertungen von Vemurafenib, Crizotinib und Ramucirumab (25-27)). Tatsächlich scheint dies auch den Autoren des Bewertungsberichts bewusst zu sein, die ein vermeintlich höheres Schadenpotenzial von Ceritinib de facto nicht bei</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigen (18).</p> <p>Umgekehrt müsste man, würde man trotz aller methodischer Bedenken einen indirekten Vergleich zwischen dem Ceritinib-Arm der ASCEND-4-Studie und dem Crizotinib-Arm von PROFILE 1014 anstreben und die beiden Studien – wie es das IQWiG offensichtlich tut – als hinreichend vergleichbar hierfür einstufen, in einen solchen Vergleich auch die Wirksamkeitsendpunkte „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ miteinbeziehen, da diese unabhängig von der Dauer des Beobachtungszeitraums ebenfalls nicht durch die unterschiedliche Umsetzung der Therapieregime in den Vergleichsarmen bzw. durch Unterschiede bei der Endpunkterhebung zwischen den beiden Studien beeinflusst werden. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten weisen jedoch auf eine deutliche Überlegenheit der Ceritinib-Therapie hin. So lag das mediane progressionsfreie Überleben im Ceritinib-Arm von ASCEND-4 bei 16,6 Monaten, während im Crizotinib-Arm von PROFILE 1014 lediglich 10,9 Monate erreicht wurden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug 83,6% unter Ceritinib, aber nur 68,6% unter Crizotinib (13, 19-21).</p> <p>5. Weitere Aspekte der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib</p> <p>Bei der Bewertung der Wirksamkeit von Ceritinib sollte die Wirksamkeit von Ceritinib auf Hirnmetastasen, die häufig mit schwerwiegenden Symptomen sowie einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität assoziiert sind und zu einer besonders schlechten Überlebensprognose führen, nicht außer Acht gelassen werden (28-32). Generell stellt die Therapie von Hirnmetastasen eine große Herausforderung bei der Behandlung des ALK-positiven</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fortgeschrittenen NSCLC dar. Im Gegensatz zu Ceritinib liegt Crizotinib wie auch viele Chemotherapeutika (z.B. Docetaxel oder Pemetrexed) nur in minimalen intrakraniellen Konzentrationen vor, da sie aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nur sehr eingeschränkt dazu in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, bzw. mit Hilfe aktiver Effluxmechanismen wieder aus dem Gehirn hinaustransportiert werden (33-36). Dagegen erreicht Ceritinib klinisch relevante Konzentrationen im Liquor (37), was sich in den hohen intrakraniellen Ansprechraten widerspiegelt (38). Durch die Reduktion oder Stabilisierung von Hirnmetastasen können die durch intrakranielle Raumforderung bedingte Symptome gelindert sowie die Notwendigkeit zur chirurgischen bzw. radiologischen Behandlung z.B. mit Hilfe einer Ganzhirnbestrahlung vermieden werden, die mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert ist und die Lebensqualität spürbar beeinträchtigen kann (39, 40). Ein intrakranielles Tumorsprechen ist somit von besonderem patientenrelevantem Nutzen.</p> <p>Bei der Bewertung des Sicherheitsprofils von Ceritinib sollten zudem die Ergebnisse der ASCEND-8-Studie berücksichtigt werden. Die Einnahme von Ceritinib in einer Dosierung von 450 mg/Tag mit einer fettarmen Mahlzeit im Vergleich zur derzeit empfohlenen Dosierung von 750 mg/Tag bei nüchterner Einnahme bei vergleichbarer Plasmakonzentration außerdem zu einer deutlichen Reduzierung gastrointestinaler Ereignisse (41). Es ist davon auszugehen, dass die Umsetzung dieser Dosierung zeitnah in die Versorgungsrealität von Patienten mit ALK-positiven NSCLC Eingang findet und es damit zu einer deutlich spürbaren Verbesserung der Verträglichkeit der Ceritinib-Therapie kommt.</p> <p>Novartis schließt sich grundsätzlich der Einschätzung des IQWiG an, dass eine direkte</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichsstudie von Ceritinib gegenüber Crizotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wünschenswert gewesen wäre. Diese wäre allerdings allein aus zeitlichen Gründen nicht realisierbar gewesen, da der Zeitpunkt der Zulassung von Crizotinib für die Erstlinientherapie von Patienten mit ALK-positivem NSCLC (November 2015) deutlich nach dem Studienbeginn der ASCEND-4-Studie (Juli 2013) liegt. Daher war zum Zeitpunkt der Studienplanung der ASCEND-4-Studie noch nicht mit der Zulassung von Crizotinib für die Erstlinientherapie von Patienten mit ALK-positivem NSCLC auszugehen.</p> <p>6. Fazit</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber Crizotinib liegt keine direkte Vergleichsstudie vor. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs wurde von Novartis geprüft, jedoch erwiesen sich die identifizierten Studien als ungeeignet, da sie die Ähnlichkeitsannahmen für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend erfüllen. Dieser Einschätzung ist das IQWiG in seinem Bericht gefolgt. Schlussfolgerungen zu dem isolierten Endpunkt Grad-3/4-Ereignisse sind methodisch nicht sachgerecht. Einem solchen Vergleich müsste zudem auch eine Gegenüberstellung der Wirksamkeitsdaten folgen, die wiederum auf eine Überlegenheit von Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben hinweist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	13.11.2017
Stellungnahme zu	Ceritinib – Zykadia® (neues Anwendungsgebiet - Erstlinienbehandlung)
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 01.11.2017 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 Ceritinib (Zykadia®).</p> <p>Ceritinib ist im neuen Anwendungsgebiet als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) angezeigt (Europäische Kommission, 2017a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zum Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter	<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>Chemotherapie fortschreitet</p> <p>(Europäische Kommission, 2017b) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2017c) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Ceritinib.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Ceritinib einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI 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>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. 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>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI 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 BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2</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>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>	

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] Europaeische Kommission. 2017a. Zykadia - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h999.htm> [Aufgerufen am 09.11.2017].
- [2] Europaeische Kommission. 2017b. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 06.06.2017].
- [3] Europaeische Kommission. 2017c. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm> [Aufgerufen am 06.06.2017].
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 552 Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/304/> [Aufgerufen am 09.11.2017].

5.3 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	15.11.2017
Stellungnahme zu	Ceritinib/ Zykadia®
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda 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. 7	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Crizotinib <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Entsprechend Kapitel 5 § 6 Absatz 2 der G-BA Verfahrensordnung, muss die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen (1). Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Crizotinib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Stellungnehmer: Takeda 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)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern eine Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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. <p><u>Zu Kriterium 1:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zugelassen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, metastasierenden NSCLC, sind folgende Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> – Crizotinib (2) 	<ol style="list-style-type: none"> 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO:</u></p> <p>zu 1. Neben Ceritinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Necitumumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin 1 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln. 4 Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use: Carboplatin</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>– Ceritinib (3)</p> <p><u>Zu Kriterium 2:</u> Prinzipiell kommen als nicht-medikamentöse Therapieformen beim NSCLC die Operation des Primärtumors mit eventueller Lymphknotenentnahme sowie eine Strahlentherapie (allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie) in Frage. Da die Resektion als Monotherapie keine systemische Therapie darstellt, wird sie für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>Bei der vorliegenden Erkrankung stellt die Strahlentherapie eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption zur Behandlung von Metastasen dar, z.B. eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung oder eine lokale einseitige stereotaktische Bestrahlung bei ZNS-Metastasen. Da die Strahlentherapie jedoch keine systemische Therapie darstellt und hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen dient, wird sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.</p> <p><u>Zu Kriterium 3:</u> Innerhalb des vorgesehenen Anwendungsgebiets von Ceritinib liegt ein Beschluss des G-BA bisher nur zu Crizotinib vor. Das</p>	<p>zu 3.</p> <p>Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor: Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie) Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dabrafenib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trametinib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Anwendungsgebiet von Crizotinib umfasst die Linie 1+ der Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (2). In seinem Beschluss von 16.06.2016 stellte der G-BA für die Crizotinib-Behandlung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 fest (4).</p> <p>Weiterhin ist seit Juni 2017 Ceritinib für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen (3). Die Beschlussfassung des G-BA ist für Februar 2018 erwartet.</p> <p><u>Zu Kriterium 4:</u></p> <p>Vor Einführung der ALK-Inhibitoren entsprach eine Chemotherapie mit Substanzen wie Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatika (z.B. Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed), ggf. unter Hinzunahme des Antikörpers Bevacizumab, dem medizinischen Standard in der Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, so auch für Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC. Mit Verbesserung der Diagnostik, und seit Einführung der ALK-Inhibitoren stehen diesen Patienten nun sowohl in der Erst- wie auch in der Zweilinien-Therapie spezifischere und effektivere Wirkstoffe zur Verfügung, die bereits in Leitlinien etabliert sind.</p> <p><i>S3-Leitlinie</i></p>	<p>Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – (Stand: 26.02.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-LabelUse) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie</p> <p>zu 4.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASCL, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Da ALK-positive, nichtkleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Necitumumab).</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>In der aktuellen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Konsultationsfassung) von Juni 2017 wird Crizotinib in der Erstlinienbehandlung ALK-positiver NSCLC-Patienten empfohlen (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b) (5).</p> <p><i>DGHO-Leitlinie</i></p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt in ihrer Leitlinie „Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)“ von April 2017 für die medikamentöse Tumortherapie des NSCLC für ALK-Translokationen in der Erstlinien-Therapie eine Behandlung mit Crizotinib (6).</p> <p><i>ESMO-Leitlinie</i></p> <p>Auch die European Society for Medical Oncology (ESMO) unterscheidet in ihrer Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des NSCLC von 2016 zwischen den verschiedenen Mutations-Typen und empfiehlt Crizotinib in der Erstlinien-Therapie für Patienten mit einer ALK-Translokation (7).</p> <p><i>NCCN-Leitlinie</i></p> <p>Die aktuelle internationale klinische Behandlungsleitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) „Non–Small Cell Lung Cancer“ von 2017 empfiehlt für die Erstlinientherapie von ALK-positiven NSCLC-Patienten Crizotinib, Ceritinib und Alectinib</p>	<p>Studien abgebildet.</p> <p>Für die Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)) eine, durch die vorliegende Evidenz gestützte, mögliche Therapieoption. Leitlinien beschreiben zudem Bevacizumab zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie als eine mögliche Therapiealternative für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber, sodass Bevacizumab nicht als eine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen wird.</p> <p>Für die zielgerichtete Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms steht der Wirkstoff Crizotinib zur Verfügung, welcher mit einem hohen Empfehlungsgrad in aktuellen Leitlinien als ALK-spezifische Therapie 5 empfohlen wird. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt werden (Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>(Evidenzklasse 1) (8).</p> <p>Diskussion:</p> <p>Entsprechend des Zulassungsstatus und unter Beachtung des medizinischen Fortschrittes anhand der Therapieempfehlungen in deutschen, europäischen und internationalen Leitlinien ist Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ceritinib heranzuziehen. Wird zusätzlich §6 (1) AMNutzenV berücksichtigt, so ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um dadurch eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Der Zusatznutzen von Crizotinib wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durch den G-BA bewertet (4). Der Zusatznutzen wurde zum damaligen Zeitpunkt jedoch im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)“ bewertet. Dies entsprach dem damaligen Therapiestandard und der zugrundeliegenden Studie. Für einen Vergleich mit Ceritinib kommen diese Chemotherapien heutzutage nicht mehr in Betracht, da es nicht mehr dem medizinischen Standard entspricht und sich zudem mit Punkt 3 und 4 der Kriterien aus Kapitel 5 § 6 der G-BA Verfahrensordnung widersprechen würde (1). Denn für Crizotinib liegt ein G-BA Beschluss vor, nicht hingegen für Cisplatin,</p>	<p>den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Für Ceritinib zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)- positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib oder • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) „. <p>Da mit Crizotinib eine ALK-spezifische, in der Versorgung etablierte Therapie zur Verfügung steht, welche für Patienten mit ALK-</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel oder Paclitaxel (4). Zudem wird in der S3-Leitlinie und in der DGHO-Leitlinie für Patienten mit ALK-positiven NSCLC eine Erstlinien-Therapie mit Crizotinib empfohlen. Somit entspricht Crizotinib dem heute allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Nach Ansicht von Takeda entspricht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien und der klinischen Realität in Deutschland.</p> <p>Einzig eine frühzeitigere Information zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber der Vergleichstherapie in der frühen Beratung wäre wünschenswert gewesen.</p> <p>Da in diesem Fall jedoch immerhin eine vergleichende Studie gegenüber der vom GBA initial festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, sollte die Evidenz aus der ASCEND-4 randomisierten kontrollierten Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>positiven Tumoren nach der vorliegenden Evidenz einen eindeutig höheren therapeutischen Nutzen im Vergleich zu anderen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen aufweist, ist Crizotinib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden.</p>

Literaturverzeichnis

1. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Pfizer Pharma. Fachinformation XALCORI® 200/250 mg Hartkapseln - Stand: Juli 2017. 2017 15.11.2017. Available from: www.fachinfo.de.
3. Novartis Pharma. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln - Stand: Juli 2017. 2017. Available from: www.fachinfo.de.
4. G-BA. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) 2016 15.11.2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_BAnz.pdf.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 0.1 Konsultationsfassung, 2017, AWMF-Registernummer: 020/007OL2017. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>.
6. DGHO. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Onkopedia Leitlinie - ICD10: C34.-2017. Available from: www.onkopedia.com.
7. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
8. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Non-Small Cell Lung Cancer - Version 8.2017 - July 14, 2017 2017. Available from: www.nccn.org.

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	21. November 2017
Stellungnahme zu	Ceritinib/Zykadia®
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>Berechnung der Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ceritinib (Erstlinientherapie des ALK-positiven NSCLC; <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>) beauftragt. Der Zusatznutzen für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ist gegenüber der ZVT nachzuweisen.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH berechnet in ihrer Herleitung der Patientenzahlen im letzten Berechnungsschritt 4 seines epidemiologischen Modells den angenommenen Anteil der Patientinnen und Patienten in Erstlinientherapie, um den Anteil der NSCLC-Patienten darzustellen, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen. [1]</p> <p>Das IQWiG macht hierzu folgende Anmerkung: <i>"Auf der anderen Seite ist zu beachten, dass grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten nach Diagnosestellung für eine Erstlinientherapie infrage kommen können und nicht nur die Patientengruppen, die aktuell eine Erstlinientherapie erhalten"</i>. [2]</p> <p>Das Vorgehen von der Novartis Pharma GmbH, nicht alle Patientinnen und Patienten zu beachten, sondern nur diejenigen, die aktuell eine Erstlinientherapie erhalten, entspricht dem Vorgehen des G-BA in anderen Verfahren. In der Nutzenbewertung zu Verfahren zu Dabrafenib/Trametinib [3, 4] erstellt der G-BA einen Patientenfluss, in dem er letztlich nur die Patienten, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird, betrachtet. Ein vergleichbares Vorgehen wählt der</p>	<p>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>ca. 350 bis 850 Patienten</p> <p>Den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zu den Patientenzahlen wird mit Ausnahme der Berücksichtigung von jeweils minimalen und maximalen Anteilswerten für die Rechenschritte „Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC“ und „Anteil der Patienten im Stadium IIIB oder im Stadium IV“ auf Basis des Beschlusses zu Crizotinib (Beschluss vom 16. Juni 2016) gefolgt.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für 2017 (56 095 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben. Über folgenden Rechenschritte wird diese Patientenpopulation auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 79,34 % bis 82,03 % (44.506 bis 46.015 Patienten). 2. Davon befinden sich 51,8 % bis 58,76 % der Patienten im Stadium IIIB oder im Stadium IV (23.054 bis 27.038 Patienten). 3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positiven Tumoren liegt bei 2,0 bis 3,9 %. Dementsprechend weisen 461 bis 1.054 Patienten einen ALK-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA in der Bewertung von Pembrolizumab [5] in der Erstlinientherapie des NSCLC. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib in der Erstlinientherapie wird dieses Vorgehen jedoch nicht angewandt. [6, 7]</p> <p>Das Vorgehen des G-BA und die Einschätzung des IQWiG zur Frage der Berücksichtigung von Patienten, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, unterscheiden sich in einigen Fällen.</p> <p>Aus Sicht der Roche Pharma AG ist ein einheitliches Vorgehen von IQWiG und G-BA bei der Darstellung der GKV-Patientenpopulation bzw. Bewertung dieser wünschenswert, da sich bei jeder neuen Nutzenbewertung die Frage stellt, welches Vorgehen als das geeignete anzusehen ist.</p>	<p>positiven Tumor auf.</p> <p>4. Eine Erstlinientherapie wird in 92,3 % bis 93,7 % der Fälle durchgeführt (426 bis 988 Patienten).</p> <p>5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,07 % ergeben sich 366 bis 850 Patienten in der Zielpopulation.</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>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

1. Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3A: Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 18.07.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2005/2017-07-18_Modul3A_Ceritinib.pdf [Zugriff: 20.11.2017]. 2017.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 552. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A17-32. Version 1.0 [online]. Stand: 25.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2007/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-D-296.pdf [Zugriff: 20.11.2017]. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf [Zugriff: 20.11.2017]. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4605/2017-10-19_AM-RL-XII_Trametinib_D-284_TrG.pdf [Zugriff: 20.11.2017]. 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 03.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf [Zugriff: 20.11.2017]. 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf [Zugriff: 20.11.2017]. 2016.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 378. Auftrag: A15-59. Version 1.0 [online]. Stand: 30.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf [Zugriff: 20.11.2017]. 2016.

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

Datum	22.11.2017
Stellungnahme zu	Ceritinib (Zykadia®) Erstlinienbehandlung
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Ceritinib (Zykadia®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ceritinib im neuen Anwendungsgebiet ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zugelassen.</p> <p>Der G-BA hat Crizotinib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt. Dabei hat er eine frühere Festlegung geändert, welche neben Crizotinib auch weitere Alternativen, wie z. B. platinbasierte Kombinations-Chemotherapien umfasste. Diese Änderung der zVT wurde dem Hersteller im Rahmen der formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit übermittelt. Der Hersteller legte Unterlagen gegenüber Chemotherapie vor, die sich auf die frühere Festlegung bezogen. Sie beinhalteten aber auch zusätzlich die Prüfung eines indirekten Vergleichs mit der neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.</p> <p>In seiner Bewertung des indirekten Vergleichs sieht das IQWiG den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an. Nach</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aussagen des IQWiG eigneten sich die vorgelegten Studien aufgrund der mangelnden Ähnlichkeit nicht für einen indirekten Vergleich. Die vorgelegten Daten gegenüber Chemotherapie, die beträchtliche Vorteile bei Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zeigten, wurden vom IQWiG nicht berücksichtigt. Die kurzfristige Änderung der zVT durch den G-BA stellt erneut die prozedurale Fairness des AMNOG-Verfahrens in Frage.</p>	
<p>Kurzfristige Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne transparente Sachgründe und ohne Berücksichtigung der vorliegenden Studienlage</p> <p>Der G-BA hat im vorliegenden Verfahren Crizotinib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt. Damit hat der G-BA eine frühere Festlegung geändert, welche neben Crizotinib auch weitere Alternativen, z. B. platinbasierte Kombinations-Chemotherapien umfasste. Diese Änderung wurde dem pharmazeutischen Unternehmer sehr kurzfristig – im Rahmen der formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers – übermittelt. Zwischen der initialen Beratung der ZVT und ihrer Änderung lagen dabei lediglich <u>vier</u> Monate (initiale Beratung 9. Februar 2017; formale Vorprüfung 20. Juni 2017). Die Änderung wurde offenbar nach einer „Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse“ durchgeführt, wobei die Sachgründe intransparent bleiben. Bei der Änderung wurde nicht berücksichtigt, dass der pU eine potenziell relevante Studie gegenüber der Vergleichstherapie der</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Crizotinib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">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.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>früheren Festlegung durchgeführt hatte. In der Folge kann der pU nun die deutlichen Vorteile seines Medikaments gegenüber Chemotherapie im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht mehr geltend machen.</p> <p>Aus Sicht des vfa ist das Vorgehen des G-BA bei der Änderung der ZVT nicht nachvollziehbar. Es ist nicht ersichtlich, welche Sachgründe bei der Neubewertung des Standes der medizinischen Erkenntnisse bestanden bzw. sich gegenüber der Ersteinschätzung derart geändert haben, dass eine Änderung der ZVT zwingend ausgesprochen werden musste. Dies ist insb. vor dem Hintergrund schwer nachvollziehbar, da zwischen den beiden Einschätzungen lediglich vier Monate vergangen waren. Zudem erscheint es aus Sicht des vfa nicht sinnvoll, bei der Festlegung der ZVT die vorliegende Studienlage des pU komplett außer Acht zu lassen. Ein solches Vorgehen scheint vor dem Hintergrund der o.g. Unsicherheiten bezüglich der Bedeutung bzw. des Gewichts der sich geänderten Sachgründe bei der Neubewertung unangemessen.</p> <p>Aus Sicht des vfa sollte der G-BA bei möglichen Änderungen der Standardtherapie aufgrund von Neubewertungen des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse mit mehr Augenmaß agieren. Zudem sollte die vorliegende Studienlage der pU besser berücksichtigt werden.</p>	<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Ceritinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Necitumumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin 1 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln. 4 Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use: Carboplatin</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor: Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie)</p> <p>Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Dabrafenib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Trametinib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – (Stand: 26.02.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-LabelUse) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie</p> <p>zu 4.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASCL, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Da ALK-positive, nichtkleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Necitumumab).</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Für die Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)) eine, durch die vorliegende Evidenz gestützte, mögliche Therapieoption. Leitlinien beschreiben zudem Bevacizumab zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie als eine mögliche Therapiealternative für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber, sodass Bevacizumab nicht als eine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen wird.</p> <p>Für die zielgerichtete Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms steht der Wirkstoff Crizotinib zur Verfügung, welcher mit einem hohen Empfehlungsgrad in aktuellen Leitlinien als ALK-spezifische Therapie 5 empfohlen wird. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte ein Anhaltspunkt für einen</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt werden (Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Für Ceritinib zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)- positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „</p> <ul style="list-style-type: none">• Crizotinib oder• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder• Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder• Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) „ <p>Da mit Crizotinib eine ALK-spezifische, in der Versorgung etablierte Therapie zur Verfügung steht, welche für Patienten mit ALK-positiven</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tumoren nach der vorliegenden Evidenz einen eindeutig höheren therapeutischen Nutzen im Vergleich zu anderen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen aufweist, ist Crizotinib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden
<p>Keine verlässlichen Rahmenbedingungen bei der Nutzenbewertung durch ad hoc Änderungen von G-BA-Vorgaben</p> <p>Der G-BA hat in letzter Zeit vermehrt Änderungen bei Verfahrensvorgaben insb. bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen – häufig sogar im laufenden Verfahren. Aufgrund dieser ad hoc-Änderungen wird die AMNOG-Nutzenbewertung für den pU zunehmend schwer zu kalkulieren. Die pU benötigen jedoch verlässliche Rahmenbedingungen, um neben dem arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren auch Marktzugang und Nutzenbewertung in Deutschland sicher planen zu können. Kurzfristige Änderungen von Verfahrensvorgaben durch den G-BA sind unfair und wirken sich häufig zum Nachteil der Hersteller aus. Die Studienplanung und -durchführung, die Datenauswertung und Dossievorbereitung sind ein mehrjährig koordinierter Prozess, der nicht durch ad hoc-Änderungen bei wichtigen Anforderungen (wie der zweckmäßigen Vergleichstherapie) einfach über den Haufen geworfen werden darf. Dadurch wird auch die Attraktivität des Pharmastandorts Deutschland nachhaltig beschädigt. Der G-BA sollte für die Nutzenbewertung verlässliche Rahmenbedingungen sichern und die berechtigten Planungsbelange der pharmazeutischen Unternehmer nicht restlos aus dem Blick verlieren.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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:	

5.6 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 22. November 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Ceritinib/Zykadia - 2017-08-01-D-296)>>
Stellungnahme von	<< <i>medac GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Modul 4a des Wirkstoffes Ceritinib [1] wird auf der Seite 20 die Vergleichstherapien aus dem Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 der Arzneimittelnutzenverordnung am 09. Februar 2017 zu der dazugehörigen Protokollniederschrift vom 20. März 2017 festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Crizotinib• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus• Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)• Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung). <p>Nach der Einreichung des Dossiers am 20. Juni zur formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit, hat der G-BA den pU in einem Schreiben vom 21. Juni 2017 über die Änderung der zVT informiert.</p> <p><i>Als einzige zVT wurde Crizotinib bestimmt.</i></p> <p>Crizotinib war bereits zum Beratungsgespräch am 09. Februar 2017 der allgemein anerkannte Standard in der 1st Line Therapie des ALK</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>positiven NSCLC. Crizotinib wurde bereits am 16. Juni 2016 durch den G-BA Beschluss mit Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet und damit der neue Standard in der Therapie. [2]</p> <p>Wieso wurde nicht bereits im Beratungsgespräch vom 09. Februar 2017 Crizotinib als zVT bestimmt? Auf welcher Verfahrensgrundlage kann der G-BA im Rahmen der formalen Prüfung des Dossiers die zVT grundlegend ändern?</p>	
<p>Nachvollziehbarkeit der Literaturrecherche des G-BA zur zVT (Kriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) / Vorgang: 2017-D-096-Z-Ceritinib - Stand Juni 2017</p> <p>Als zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet wird u.a. Osimertinib erwähnt. Osimertinib war zum Zeitpunkt der Literaturrecherche Juni 2017 in Deutschland nicht erhältlich und sollte damit nicht als zVT herangezogen werden. Osimertinib ist erst seit 01. November 2017 wieder im deutschen Markt erhältlich. Auf der anderen Seite wurde der Wirkstoff „Alectinib“ nicht in die Informationen aufgenommen. Alectinib ist seit dem 27. Februar 2017 in Deutschland zugelassen. Zusätzlich hat der pU von Alectinib am 27. April 2017 sein Dossier [3] dem G-BA zur Verfügung gestellt und durchläuft momentan das Stellungsverfahren.</p> <p>Nach welchen Kriterien werden neue Wirkstoffe im Rahmen der Recherche bewertet?</p> <p>In diesem speziellen Fall ist eine Ungleichbehandlung der Wirkstoffe, die im deutschen Markt nicht vorrätig sind und auch erwähnt werden bzw. umgekehrt das Produkt, die im deutschen Markt erhältlich sind, aber nicht in der Literaturrecherche enthalten sind.</p> <p>Bitte lösen Sie diesen Sachverhalt auf.</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Crizotinib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWIG-Bewertung / Herangehensweise indirekter Vergleich von Crizotinib mit Ceritinib [4]</p> <p>Der pU führt selbst keinen indirekten Vergleich der zur Verfügung stehenden Studien durch, da aus der Sicht des pU die zur Verfügung stehenden Studien dafür ungeeignet sind.</p> <p>Das IQWIG folgt dieser Bewertung des pU in den meisten Zügen. Allerdings folgert das IQWIG, dass die Unterschiede hauptsächlich bei solchen Betrachtungen für die der gesamte Studienverlauf zu Grunde legt, wie z.B. das Gesamtüberleben nicht verwendbar ist. Für diese Endpunkte ist ein indirekter Vergleich nicht verwertbar.</p> <p>Allerdings lässt sich aus den Studien ableiten, dass ein Risiko eines schweren UE innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate und der Kontrollbehandlung identischer Therapieregimen in beiden Studien ähnlich groß war. Diese Studien werden posthoc durch das IQWIG durchgeführt und sind nicht im Studienprotokoll nicht abgebildet. Aus diesen Gründen dürften solche Vergleiche nicht geschlossen werden. Damit sind die Aussagen des IQWIGs zumindest zu diskutieren.</p>	<p>patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1.</p> <p>Neben Ceritinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Necitumumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin 1 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln. 4 Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet ordnungsfähig im Off-Label-Use: Carboplatin</p> <p>zu 2.</p> <p>Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.</p> <p>zu 3.</p> <p>Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor: Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (neues</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie)</p> <p>Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Dabrafenib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Trametinib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – (Stand: 26.02.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-LabelUse) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie</p> <p>zu 4.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASCL, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Da ALK-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>positive, nichtkleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Necitumumab).</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Für die Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)) eine, durch die vorliegende Evidenz gestützte, mögliche Therapieoption. Leitlinien beschreiben zudem Bevacizumab zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie als eine mögliche Therapiealternative für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber, sodass Bevacizumab nicht als eine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen wird.</p> <p>Für die zielgerichtete Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms steht der Wirkstoff Crizotinib zur Verfügung, welcher mit einem hohen Empfehlungsgrad in aktuellen Leitlinien als ALK-spezifische Therapie 5 empfohlen wird. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumoren festgestellt werden (Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016). Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Für Ceritinib zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)- positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib oder • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) „ <p>Da mit Crizotinib eine ALK-spezifische, in der Versorgung etablierte Therapie zur Verfügung steht, welche für Patienten mit ALK-positiven Tumoren nach der vorliegenden Evidenz einen eindeutig höheren therapeutischen Nutzen im Vergleich zu anderen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen aufweist, ist Crizotinib als alleinige</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Modul 4a - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V / Certininb (Zykadia) – Stand 18.07.2017
- [2] Tragende Gründe zum Beschluss Crizotinib, Nutzenbewertungsverfahren neues Anwendungsgebiet vom 15. Dez. 2016
- [3] IQWiG Dossier Nutzenbewertung / Alectinib (Alecensa)
- [4] IQWiG-Dossier Nutzenbewertung Certinib

5.7 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

Datum	22. November 2017
Stellungnahme zu	Ceritinib (Zykadia)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Mit Ceritinib (Zykadia®) wird das zweite neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis eines <i>ALK</i> Rearrangements bewertet. Ceritinib ist als Monotherapie zugelassen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA den <i>ALK</i>-Inhibitor Crizotinib festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="147 924 1341 1192"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Crizotinib</td> <td>beträchtlich</td> <td>hoch</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib ist eine geeignete, zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies entspricht nicht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt der Initiierung der Zulassungsstudie war eine 	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Crizotinib	beträchtlich	hoch	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>					
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Crizotinib	beträchtlich	hoch	nicht belegt	-																		

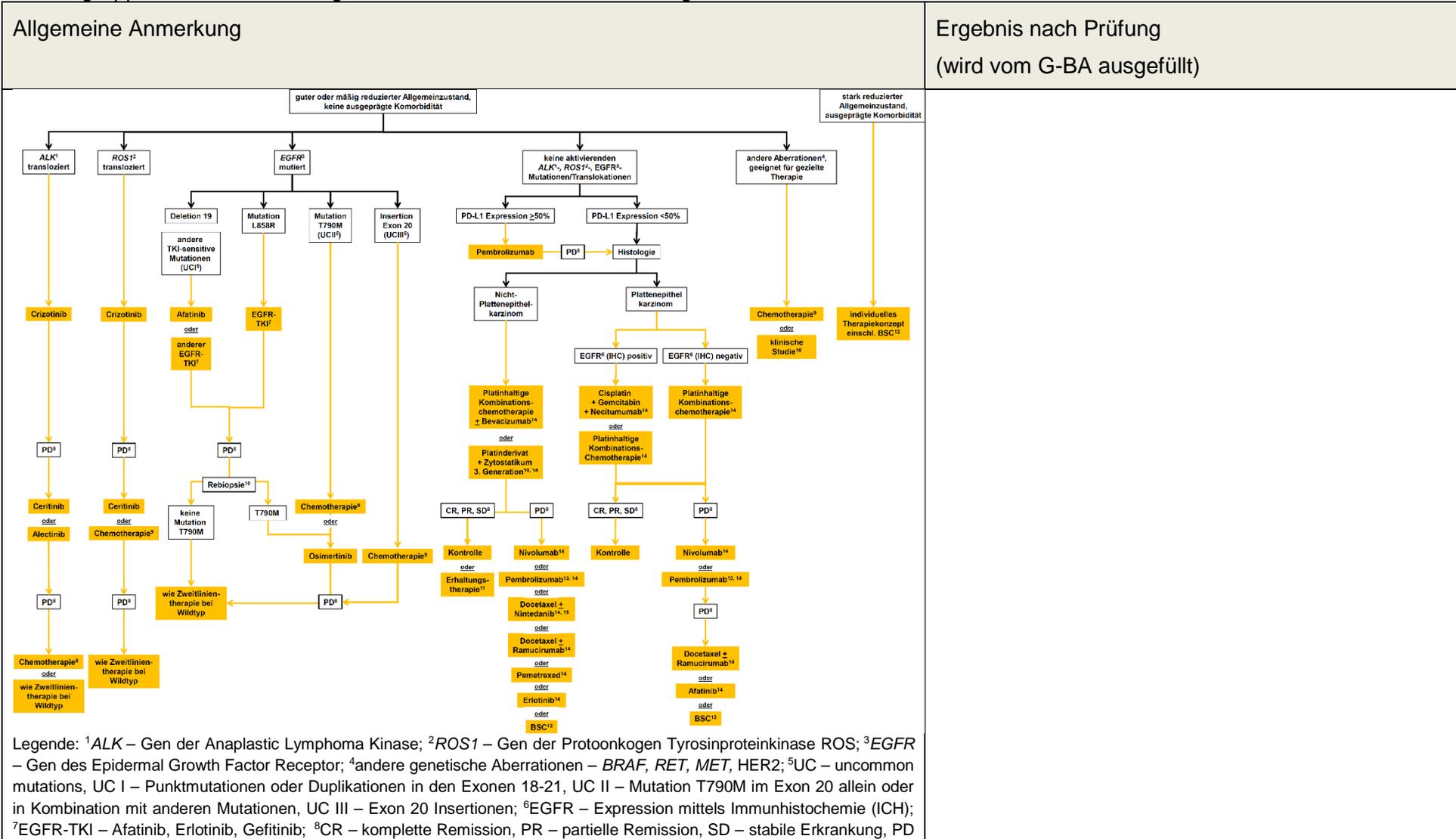
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>platinhaltige Chemotherapie der Therapiestandard, als zweckmäßige Vergleichstherapie ist sie aktuell nicht mehr geeignet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung von Ceritinib ist ASCEND-4, eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie mit 376 Patienten. • Ceritinib führt gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate um mehr als das Doppelte und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um etwa das Doppelte. Der Einfluss von Ceritinib auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist statistisch nicht signifikant ($p=0,056$), aber aufgrund einer Switching-(Crossover-)Rate von 42,8% aus dem Chemotherapie- in den Ceritinib-Arm nur eingeschränkt bewertbar. Leider ist die weitere Postprogressionstherapie mit anderen ALK-Inhibitoren im Dossier nur unzureichend dokumentiert. • Ceritinib ist in der in der Studie als Ausgangsdosis gewählten Dosierung mit belastenden Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe assoziiert. <p>Ceritinib ist ein weiterer wirksamer ALK-Inhibitor. Im indirekten Vergleich erscheint die Wirksamkeit von Ceritinib der Wirksamkeit von Crizotinib mindestens gleichwertig zu sein. Das progressionsfreie Überleben und die Dauer der Wirksamkeit bei Hirnmetastasen sind länger, allerdings bei erhöhter Toxizität.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Männer bei 70 Jahren.</p> <p>Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>– progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende <i>ALK1</i>, <i>ROS1</i> oder <i>EGFR</i>-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Platteneithelkarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; wurde nur bei Patienten getestet, die nicht mit einem Anti-PD1 Antikörper vorbehandelt waren; ¹⁴der formelle Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; ¹⁵Nintedanib bei Adenokarzinom; ¹⁶klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;</p> <p>Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.</p> <p>Daten zum Einsatz von Ceritinib und anderen gezielten ALK-Inhibitoren in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren in der Erstlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC</p> <table border="1" data-bbox="147 1254 1341 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 1254 297 1358">Erstautor / Jahr</th> <th data-bbox="297 1254 468 1358">Risikogruppe</th> <th data-bbox="468 1254 654 1358">Kontrolle</th> <th data-bbox="654 1254 784 1358">Neue Therapie</th> <th data-bbox="784 1254 878 1358">N¹</th> <th data-bbox="878 1254 1025 1358">RR²</th> <th data-bbox="1025 1254 1176 1358">PFÜ³ (HR⁴)</th> <th data-bbox="1176 1254 1341 1358">ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)									
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Solomon, 2014 [3]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/ Carboplatin	Crizotinib	343	45 vs 74 p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 ⁷ p < 0,0001	n. e. vs n. e. n. s.	
Soria, 2017 [4]	Erstlinie	Platin-basierte Kombination, gefolgt von Pemetrexed Erhaltung	Ceritinib	376	26,7 vs 72,5 p < 0,0001	8,1 vs 16,1 0,55 p < 0,00001	26,2 vs n. e. 0,73 p = 0,056	
Peters, 2017 [5]	Erstlinie	Crizotinib	Alectinib	303	76 vs 83 ⁵ p = 0,09	11,1 vs n. e. 0,47 ⁷ p < 0,0001		

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio;
⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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 Ceritinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Crizotinib ist eine angemessene, zweckmäßige Vergleichstherapie, entsprechend den Leitlinien.</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Crizotinib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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>erbringbar sein.</p> <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1.</p> <p>Neben Ceritinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Necitumumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin 1 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln. 4 Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use: Carboplatin</p> <p>zu 2.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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 nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.</p> <p>zu 3.</p> <p>Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor: Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie) Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dabrafenib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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>Trametinib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – (Stand: 26.02.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-LabelUse) ordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie</p> <p>zu 4.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASCL, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Da ALK-positive, nichtkleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Necitumumab).</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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 allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Für die Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)) eine, durch die vorliegende Evidenz gestützte, mögliche Therapieoption. Leitlinien beschreiben zudem Bevacizumab zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie als eine mögliche Therapiealternative für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber, sodass Bevacizumab nicht als eine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen wird.</p> <p>Für die zielgerichtete Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms steht der Wirkstoff Crizotinib zur Verfügung, welcher mit einem hohen Empfehlungsgrad in aktuellen Leitlinien als ALK-spezifische Therapie 5 empfohlen wird. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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>Carboplatin + Pemetrexed) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt werden (Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Für Ceritinib zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)- positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib oder • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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"> • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) „. <p>Da mit Crizotinib eine ALK-spezifische, in der Versorgung etablierte Therapie zur Verfügung steht, welche für Patienten mit ALK-positiven Tumoren nach der vorliegenden Evidenz einen eindeutig höheren therapeutischen Nutzen im Vergleich zu anderen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen aufweist, ist Crizotinib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist ASCEND-4, eine offene, kontrollierte, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Endpunkt bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Daten der Analyse aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind in Abbildung 1 dargestellt.</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sind für einen indirekten Vergleich aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

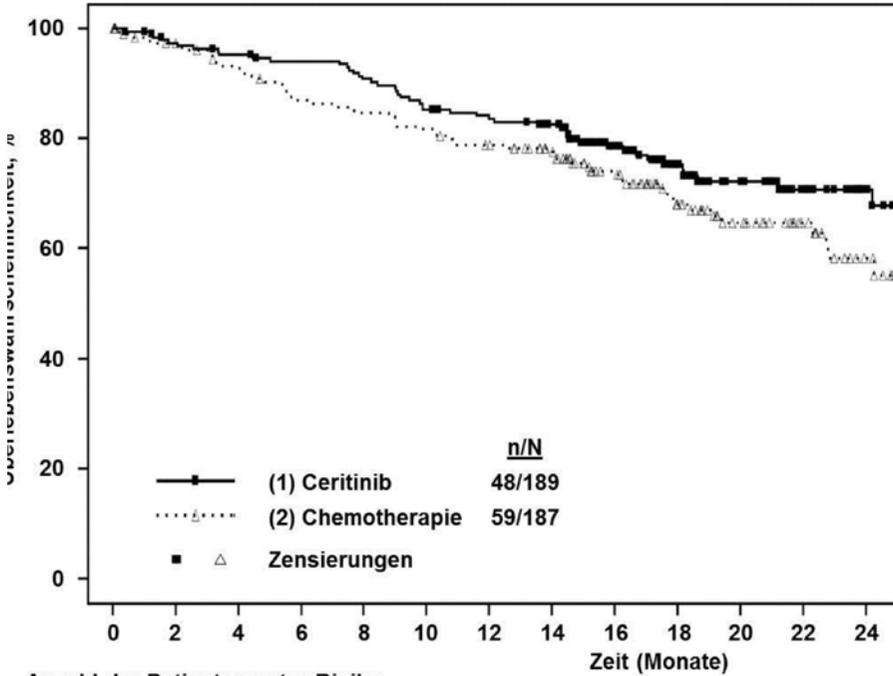
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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)
	Abbildung 1: Gesamtüberlebenszeit von ASCEND-4 zum Vergleich von Ceritinib versus Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC	<p>Zwischen den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 ergeben sich Unterschiede im Brückenkomparator:</p> <ul style="list-style-type: none">• In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patienten im Kontrollarm eine initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie für maximal 4 Zyklen alle 21 Tage. Patienten ohne zwischenzeitliche Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.• In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf maximal 6 Zyklen alle 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war nicht erlaubt. Die Unterschiede im Brückenkomparator betreffen insbesondere Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird, da sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie unterscheiden. Demzufolge können Unterschiede auf langfristige Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, durch die verschiedenen Therapiestrategien nicht ausgeschlossen werden. Für solche Endpunkte ist ein indirekter Vergleich daher nicht geeignet. <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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 Auswertung des Dossiers liegt die Überlebenskurve unter Ceritinib</p>	pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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>ab Monat 3 durchgehend oberhalb des Vergleichsarms. Der Unterschied ist mit $p = 0,056$ nicht statistisch signifikant entsprechend den methodischen Vorgaben. Allerdings wechselten 42,8% der Patienten bei Progress/Rezidiv vom Chemotherapie- in den Ceritinib-Arm.</p> <p>Leider fehlt im Dossier eine Dokumentation der Postprogressionstherapie. Da mit Crizotinib und Alectinib zwei weitere gezielte ALK-Inhibitoren in verschiedenen Ländern zugelassen sind, kann auch der Einsatz dieser Arzneimittel bei Progress/Rezidiv das Bild zuungunsten von Ceritinib verzerren.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen.</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sind für einen indirekten Vergleich aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Zwischen den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 ergeben sich Unterschiede im Brückenkomparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patienten im Kontrollarm eine initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie für maximal 4 Zyklen alle 21 Tage. Patienten ohne zwischenzeitliche

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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>Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.</p> <ul style="list-style-type: none">• In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf maximal 6 Zyklen alle 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war nicht erlaubt. Die Unterschiede im Brückenkomparator betreffen insbesondere Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird, da sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie unterscheiden. Demzufolge können Unterschiede auf langfristige Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, durch die verschiedenen Therapiestrategien nicht ausgeschlossen werden. Für solche Endpunkte ist ein indirekter Vergleich daher nicht geeignet. <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um das Doppelte auf 16,4 Monate ist beeindruckend, der Hazard Ratio von 0,55 statistisch hoch signifikant.</p> <p>Im indirekten Vergleich ist das progressionsfreie Überleben länger als unter Crizotinib. In zwei randomisierten Studien wurde das mediane progressionsfreie Überleben unter Crizotinib mit 10,9 bzw. 11,1 Monaten berechnet [3, 5].</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sind für einen indirekten Vergleich aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Zwischen den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 ergeben sich Unterschiede im Brückenkomparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patienten im Kontrollarm eine initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie für maximal 4 Zyklen alle 21 Tage. Patienten ohne zwischenzeitliche Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. • In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf maximal 6 Zyklen alle 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war nicht erlaubt. Die Unterschiede im Brückenkomparator betreffen insbesondere Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird, da sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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>Kombinationschemotherapie unterscheiden. Demzufolge können Unterschiede auf langfristige Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, durch die verschiedenen Therapiestrategien nicht ausgeschlossen werden. Für solche Endpunkte ist ein indirekter Vergleich daher nicht geeignet.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsrate lag unter Ceritinib bei 72,5%, mehr als doppelt so hoch als im Chemotherapie-Arm. Die Remissionsrate liegt im Bereich von Crizotinib. In zwei randomisierten Studien wurde die Remissionsrate unter Crizotinib mit 74 bzw. 75,5% Monaten berechnet [3, 5].</p> <p>Bei den intrakraniellen Metastasen lag die Gesamtansprechrates unter Ceritinib bei 41,0%, unter Chemotherapie bei 18,3%.</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sind für einen indirekten Vergleich aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Zwischen den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 ergeben sich Unterschiede im Brückenkomparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patienten im Kontrollarm

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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 initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie für maximal 4 Zyklen alle 21 Tage. Patienten ohne zwischenzeitliche Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.</p> <ul style="list-style-type: none">• In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf maximal 6 Zyklen alle 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war nicht erlaubt. Die Unterschiede im Brückenkomparator betreffen insbesondere Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird, da sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie unterscheiden. Demzufolge können Unterschiede auf langfristige Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, durch die verschiedenen Therapiestrategien nicht ausgeschlossen werden. Für solche Endpunkte ist ein indirekter Vergleich daher nicht geeignet. <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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)
		Zusatznutzen nicht belegt.
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ unter Ceritinib auftraten, waren Anstieg von Leberwerten, Fatigue, Übelkeit, Hyperglykämie, Übelkeit und Diarrhoe. Der Vergleich der Nebenwirkungen in der Publikation der Zulassungsstudie [4] und im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist unterschiedlich in der Darstellung. Das Dossier vergleicht alle unerwünschten Ereignisse nur als die Zeit bis zu ihrem Auftreten.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von schweren Nebenwirkungen lag unter Ceritinib mit 11,1% etwas niedriger als unter Chemotherapie mit 16,6%.</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sind für einen indirekten Vergleich aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Zwischen den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 ergeben sich Unterschiede im Brückenkomparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patienten im Kontrollarm eine initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie für maximal 4 Zyklen alle 21 Tage. Patienten ohne zwischenzeitliche Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. • In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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>maximal 6 Zyklen alle 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war nicht erlaubt. Die Unterschiede im Brückenkomparator betreffen insbesondere Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird, da sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie unterscheiden. Demzufolge können Unterschiede auf langfristige Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, durch die verschiedenen Therapiestrategien nicht ausgeschlossen werden. Für solche Endpunkte ist ein indirekter Vergleich daher nicht geeignet.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LCSS erfasst. Eine Verschlechterung der Lebensqualität trat im Ceritinib- später als im Chemotherapie-Arm auf. Bessere Ergebnisse fanden sich bei den körperlichen, bei der Rollen- und bei kognitiven Funktionen.</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 sind für einen indirekten Vergleich aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Zwischen den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 ergeben sich Unterschiede im Brückenkomparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patienten im Kontrollarm eine initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie für maximal 4 Zyklen alle 21 Tage. Patienten ohne zwischenzeitliche Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. • In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf maximal 6 Zyklen alle 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war nicht erlaubt. Die Unterschiede im Brückenkomparator betreffen insbesondere Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird, da sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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>Kombinationschemotherapie unterscheiden. Demzufolge können Unterschiede auf langfristige Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, durch die verschiedenen Therapiestrategien nicht ausgeschlossen werden. Für solche Endpunkte ist ein indirekter Vergleich daher nicht geeignet.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Ein Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie wird mit der angewandten Methodik nicht erfasst.</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Aufgrund der Unterschiede im Brückenkomparator sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich nicht geeignet. Da insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Ceritinib ist einer von drei zugelassenen ALK-Inhibitoren. Crizotinib und Ceritinib sind in der Erst- und Zweitlinien-, Alectinib bisher nur in der Zweitlinientherapie zugelassen. Wir empfehlen bisher Crizotinib als Erstlinientherapie aufgrund der hohen Wirksamkeit und der besseren Verträglichkeit im Vergleich zur Chemotherapie. Entsprechend halten wir Crizotinib auch für die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. In einer aktuell vorgestellten, randomisierten Studie führte Alectinib gegenüber Crizotinib in der Erstlinientherapie zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Da es für Alectinib keine Zulassung in der Erstlinientherapie gibt und Daten zur Gesamtüberlebenszeit noch ausstehen, ist Alectinib als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>Die Zulassungsstudie ASCEND-4 wurde konzipiert, als eine platinhaltige Chemotherapie noch als Standard für Patienten mit ALK+ NSCLC galt. Dadurch ergibt sich jetzt die Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs.</p> <p>Ceritinib führt gegenüber Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Verlängerung der Überlebenszeit ist nicht signifikant. Allerdings wird der Einfluss auf die Überlebenszeit durch den Switch (Crossover) von 42,8% der Patienten möglicherweise unterschätzt. Leider ist die</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO der Deutschen Krebsgesellschaft

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>Postprogressionstherapie nur unzureichend dokumentiert.</p> <p>Ceritinib ist auch bei Hirnmetastasen wirksam. Crizotinib hat intrazerebral aufgrund schlechterer Überwindung der Blut-Hirn-Schranke eine eingeschränkte Aktivität.</p> <p>Ceritinib ist mit belastenden Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe assoziiert. Diese sind Dosis-abhängig. Der indirekte Vergleich zwischen Ceritinib und Crizotinib ist schwierig, dennoch ist Ceritinib erfahrungsgemäß zumindestens in der zugelassenen Dosierung von 750 mg / die p.o. auf nüchternen Magen schlechter verträglich als Crizotinib. Eine Einnahme mit einer geringeren Dosierung und nicht nüchtern senkt die Nebenwirkungsrate signifikant, hierzu liegen jedoch noch keine belastbaren Effektivitätsdaten aus der Studie ASCEND-8 vor.</p> <p>Ceritinib ist ein weiteres Arzneimittel für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen ALK+ NSCLC. Im indirekten Vergleich erscheint die Wirksamkeit von Ceritinib der Wirksamkeit von Crizotinib vergleichbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886)
4. Soria JC, Tan TSW, Chiari R et al.: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 389:917-929, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
5. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al.: Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 377:829-838, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ceritinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Dezember 2017

von 10.00 Uhr bis 11.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Minarzyk

Frau Pierzina

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Articus

Frau Dr. Fuchs

Frau Dr. Schmidt

Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Chizari

Frau Dr. Stuwe

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Rancea

Herr von Wallhoffen

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Grohé

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Stellungnahmeverfahren, hier konkret, Ceritinib zur Erstlinienbehandlung von fortgeschrittenem ALK-positivem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung vom IQWiG vom 25. Oktober 2017, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Novartis Pharma, die DGHO, Boehringer Ingelheim, Roche Pharma AG, Medac GmbH, Takeda und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zum einen für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. Herrn Professor Grohé, dann in etwas wilder Reihenfolge Frau Minarzyk und Frau Pierzina für Boehringer, Herrn Professor Huber für die DGHO, Herr Erdmann von Medac fehlt noch; Frau Reim fehlt auch noch, Herrn Dr. Articus, Frau Dr. Fuchs, Frau Dr. Schmidt und Herrn Dr. Stemmer für Novartis, Frau Dr. Chizari und Frau Dr. Stuwe für Roche, Frau Dr. Rancea und Herrn von Wallhoffen für Takeda sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Erkennbar nicht. Dann ist die Anwesenheit festgestellt.

Üblicher verfahrensleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb jeweils das Mikrofon benutzen, Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, sofern Sie das Wort ergreifen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also der Firma Novartis, die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG darzustellen. Für mich ist ganz wichtig, dass wir uns darüber unterhalten, wie der indirekte Vergleich für den initialen Zeitraum von drei Monaten zwischen Ceritinib und Crizotinib bezüglich der Nebenwirkungen bewertet werden kann; da hat es ja diverse Unwuchten gegeben. Dann ist sehr wichtig, dass wir uns über den Stellenwert von Ceritinib neben Crizotinib unterhalten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC in der Versorgung, insbesondere in Bezug auf Patienten mit Hirnmetastasen. Das sind die zwei Punkte, die wir auf alle Fälle ansprechen sollten. Daneben wird sich das Weitere dann aus dem Frage-und-Antwortspiel ergeben.

Zunächst aber das Wort an die Firma Novartis. – Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Schmidt, bitte schön.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit für eine kurze Einführung. Ceritinib ist ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation und ist nun auch für die Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen. Dieses neue Anwendungsgebiet ist Gegenstand der Nutzenbewertung. In einem Beratungsgespräch im Frühjahr dieses Jahres wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie platinbasierte Chemotherapie oder Crizotinib festgesetzt. In der randomisierten ASCEND-4-Studie zeigt Ceritinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie Vorteile bei bedeutsamen

patientenrelevanten Symptomen wie Husten, Atemnot und Schmerz. Es kommt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, und Patientinnen und Patienten erfahren eine spürbare Linderung ihrer Erkrankung. Auch in Bezug auf die Verträglichkeit zeigt Ceritinib vs. Chemotherapie Vorteile. So ist die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen reduziert, und auch bei mehreren schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigt Ceritinib einen Vorteil.

Nachdem wir unser Dossier eingereicht hatten, sind wir dann im Sommer über eine Änderung in der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert worden: Als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib festgesetzt. Dementsprechend hat das IQWiG seine Bewertung durchgeführt. Mit Ihrem Einverständnis, Herr Vorsitzender, wird Herr Stemmer unsere Punkte zum IQWiG-Bericht kurz zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Sie haben das Wort, Herr Stemmer.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Danke schön. – Novartis hat im Dossier die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs von Ceritinib und Crizotinib geprüft. Aufgrund von Unterschieden in den Brückenkomparatoren der in Betracht kommenden Studie war ein indirekter Vergleich nicht möglich. Für langfristige Endpunkte teilt das IQWiG diese Auffassung; allerdings geht das IQWiG davon aus, dass sich die Brückenkomparatoren erst nach den ersten drei Behandlungsmonaten unterscheiden würden. Daher seien Aussagen zu Endpunkten möglich, bei dem die Ereignisse maßgeblich in den ersten drei Behandlungsmonaten auftraten. Diese Betrachtungsweise steht im Gegensatz zum IQWiG-Methodenpapier, das ausdrücklich als wesentliche Voraussetzung für den indirekten Vergleich festlegt, dass, so wörtlich „... diese auf die Fragestellung insgesamt ausgerichtet ist und nicht nur selektiv auf zum Beispiel einzelne Endpunkte“. Dessen ungeachtet unterstellt das IQWiG aufgrund eines visuellen Vergleichs von Kaplan-Meier-Kurven ein höheres Schadenspotenzial von Ceritinib. Diese Schlussfolgerungen sind aus Sicht von Novartis methodisch nicht zulässig; denn entgegen der Annahme des IQWiG sind die Therapieregime auch in den ersten drei Behandlungsmonaten nicht vergleichbar, da sich die Anteile der Patienten, die Cisplatin erhielten, deutlich unterscheiden. Cisplatin und Carboplatin haben unterschiedliche Nebenwirkungsprofile, weshalb die Brückenkomparatoren auch in diesem Zeitraum nicht vergleichbar sind. Weiterhin ist die erforderliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulation nicht gegeben. So war der Anteil älterer Patienten, also Patienten älter als 65 Jahre, im Ceritinib-Arm der ASCEND-4-Studie annähernd doppelt so hoch wie im Crizotinib-Arm der PROFILE1014-Studie zu Crizotinib. Dies kann aber auf eine schlechtere Prognose und damit auf eine schlechtere Wirksamkeit der Wirkstoffe im Ceritinib-Arm hindeuten.

Eine isolierte Betrachtung von Sicherheitsendpunkten ohne eine gleichzeitige Betrachtung in den Wirksamkeitsendpunkten ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht. Ein Vergleich der Wirksamkeit würde zum Beispiel für das Gesamtüberleben auf eine deutliche Überlegenheit von Ceritinib hindeuten. So war die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr im Ceritinib-Arm rund 84 Prozent, aber nur rund 69 Prozent unter Crizotinib. Letztendlich berücksichtigt das IQWiG das vermeintlich höhere Schadenspotenzial nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens und stuft diesen als nicht belegt ein. So bleibt festzuhalten: Ein valider indirekter Vergleich gegenüber Crizotinib ist nicht durchführbar. Zum Zeitpunkt der Durchführung der ASCEND-4-Studie war, wie auch die EMA ausdrücklich feststellt, die

platinbasierte Chemotherapie der Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Im Vergleich zur Chemotherapie bewirkt Ceritinib eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer Vermeidung von Nebenwirkungen und einer Verbesserung der Lebensqualität.

Hervorzuheben ist auch, dass im Gegensatz zu den bisherigen Therapieoptionen Ceritinib eine ausgeprägte Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen aufweist. Darüber hinaus ist Ceritinib auch gegenüber vielen Crizotinib-resistenten ALK-Mutanten wirksam. Ceritinib stellt daher aus unserer Sicht eine bedeutsame Therapieoption von ALK-positiven NSCLC dar. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Stemmer. – Weitere Anmerkungen? – Dann können wir zunächst in eine allgemeine Fragerunde gehen, bevor ich dann speziell die Kliniker noch einmal zu den Nebenwirkungsprofilen befragen will; denn wir haben hier ja in der Tat die Situation, dass in der Dossier-Bewertung eben die Nebenwirkungen betrachtet und der Rest eben nicht angeschaut wurde, aber zunächst eine allgemeine Fragerunde. – Wer möchte? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht zur Einordnung jetzt noch einmal des indirekten Vergleichs: Sie haben eben beschrieben, dass nach Ihrer Ansicht das gegen das Methodenpapier verstoßen würde, was wir da machen; das ist schlicht und einfach nicht richtig. Wir prüfen selbstverständlich bei dem indirekten Vergleich, welche Ergebnisse sich aus einem solchen indirekten Vergleich ableiten lassen. Wenn Sie das Methodenpapier so interpretieren würden, dass ein indirekter Vergleich immer nur zu gebrauchen wäre, wenn jeder Endpunkt in dem indirekten Vergleich auch interpretierbar wäre, dann würden Sie nie einen indirekten Vergleich verwerten können. Auch die indirekten Vergleiche, die von Ihnen schon vorgelegt wurden, wären dann nicht verwertbar. Was damit gemeint ist, ist selbstverständlich, dass man versuchen muss, erst einmal für alle Endpunkte eine solche Analyse durchzuführen, um dann zu prüfen, ob man sie interpretieren kann, und nicht von vornherein Endpunkte zu unterschlagen. Das ist das, was dahintersteckt. Also, insofern ist das, was hier behauptet wird, das würde gegen das Methodenpapier sprechen, schlicht und einfach falsch.

Sie haben jetzt in Ihren letzten Ausführungen wieder Informationen durcheinander gebracht, die so ja nicht haltbar sind, weil Sie jetzt bezüglich der Wirksamkeit – so nenne ich das einmal, was Sie da beschrieben haben – zum Beispiel das Gesamtüberleben herangezogen haben, von dem Sie aber selber sagen, dass aufgrund der längeren Beobachtungsdauer von zum Beispiel einem Jahr das überhaupt nicht interpretierbar ist, weil nach den drei Behandlungszyklen, drei Behandlungsmonaten, die Daten bezüglich dieses Brückenkomparators ja gar nicht mehr vergleichbar sind. Wenn, dann hätten Sie eine Aussage machen müssen, wie denn das Gesamtüberleben eigentlich nach drei Monaten ist, wenn Sie das jetzt beziehen wollen auf die Interpretierbarkeit des indirekten Vergleichs. Solche Daten haben Sie möglicherweise nicht, und möglicherweise sind solche Daten auch nicht sehr aussagekräftig, weil ein Überleben nach drei Monaten nur eine unzureichende Aussage ergibt.

Letztendlich hat man aus diesem indirekten Vergleich deswegen keine interpretierbaren Daten zum Gesamtüberleben; nichts anderes haben wir geschrieben. Also kann man weder sagen, es gibt einen Vor- oder Nachteil diesbezüglich. Die Beschäftigung mit den unerwünschten Ereignissen, die wir im Bericht vorgenommen haben – Sie haben völlig

richtig festgestellt, dass wir daraus keinen geringeren Nutzen von Ceritinib abgeleitet haben –, soll erst einmal illustrieren, dass hier eine offene Frage ist. Wenn man sich die Informationen anschaut und wenn Sie sich auch die Kaplan-Meier-Kurven anschauen zu den unerwünschten Ereignissen, ist das sehr auffällig. Sie haben in den beiden Studien praktisch identische Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven zu der Vergleichstherapie, zu der platinbasierten Therapie, was die schweren unerwünschten Ereignisse angeht; die liegen praktisch übereinander. Die Crizotinib-Kurve liegt eben deutlich oberhalb, also weniger unerwünschte schwere Ereignisse und die Ceritinib-Kurve liegt deutlich unterhalb, also mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es ist ein auffälliger Befund, und jetzt kann man sich eben fragen: Ist das interpretierbar? Ist das nicht interpretierbar? Und man sieht, dass fast alle Ereignisse bereits in den ersten drei Monaten aufgetreten sind, in denen der Brückenkomparator weitgehend vergleichbar ist.

Sie haben jetzt eben angegeben, es gäbe da deutliche Unterschiede und deswegen wäre auch innerhalb der ersten drei Monate der Brückenkomparator nicht vergleichbar wegen der Rate an Cisplatintherapie. Da kann ich nur empfehlen, mit den Begriffen und auch mit der Analyse zurückhaltend zu sein, was noch vergleichbar und nicht mehr vergleichbar ist. Wenn Sie sagen, dass ein Unterschied, der gerade einmal bei knapp 10 Prozent liegt, 45 versus 54 Prozent, einer Cisplatintherapie würde grundsätzlich auch diesen Brückenkomparator nicht mehr vergleichbar machen, dann werden Sie zukünftig erneut praktisch keinen indirekten Vergleich mehr durchführen können. Sie haben auch bezüglich Ihrer Aussage, dass Sie unterschiedliche Prognosen in den verschiedenen Studien haben, das auch sehr einseitig betrachtet. Und wenn Sie argumentieren, dass in Ceritinib das mittlere Alter höher ist bzw. auch das Alter in der Kategorie über 65 und sich dadurch ein höheres Risiko ergibt, dann gilt das natürlich für die platinbasierte Vergleichstherapie ganz genauso. Und damit müssen Sie eigentlich im Ceritinib-Arm eher mehr Nebenwirkungen erwarten, weil ja auch da das mittlere Alter im Vergleich zur Crizotinib-Studie höher ist. Ebenso ist das, wenn auch nicht in einer sehr relevanten Größenordnung, aber doch sichtbar bezüglich des ECOG-Status, ECOG II. Also, alles in allem, ist das, was Sie in Ihren Stellungnahmen beschrieben haben, sehr einseitig und betrachtet es nicht systematisch; Sie bringen potenziell interpretierbare Daten, unerwünschte Ereignisse mit nicht interpretierbaren Daten zusammen, wie Sie selbst sagen: Gesamtüberleben nach einem Jahr. Ob man jetzt einen geringeren Nutzen ableitet aus dieser Situation, bei insgesamt so vielen fehlenden Daten, nämlich nicht interpretierbaren Daten zum Gesamtüberleben, nicht interpretierbaren Daten zu Lebensqualität und zu Symptomen, mag dahingestellt sein; das vielleicht als eine schon etwas längere Anmerkung.

Jetzt komme ich zu meiner Frage. Das zeigt eigentlich ganz deutlich, dass Sie eine direkt vergleichende Studie durchführen müssten. Gibt es eine solche Studie, und ist eine solche Studie geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön Herr Kaiser. bevor ich das Wort an den pU, an Herrn Articus, gebe, nur für das Protokoll: 10.12 Uhr sind Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von Medac erschienen. – Dann ist jetzt Herr Articus dran, danach Frau Teupen und Frau Müller. Ich möchte sodann eine grundsätzliche Frage an Herrn Professor Huber und Herrn Professor Grohé stellen, die ich eingangs auch adressiert hatte, die Herr Kaiser jetzt auch angesprochen hat, nämlich die Frage: Wie kann der indirekte Vergleich für den initialen Zeitraum von drei Monaten zwischen Ceritinib und Crizotinib bezüglich der Nebenwirkungen

bewertet werden, und wie sieht es insbesondere in Bezug auf Patienten mit Hirnmetastasen aus? Tritt da der vom pharmazeutischen Unternehmer beschriebene positive Effekt ein? Die Änderung der zVT, will ich nur sagen, ergibt sich, glaube ich, aus der Fortentwicklung der Therapie. Anfangs hat man dem G-BA immer vorgeworfen, dass er halt ein bisschen lahm wäre und mit den alten medizinischen Standards abbildenden Therapieoptionen dann eben zVT definiere. Die platinhaltigen Chemotherapien sind ja sicherlich nicht mehr der Therapiestandard, wenn das auch die methodischen Probleme mit sich bringt, die wir jetzt heute hier haben; aber ich glaube schon, dass wir hier nicht darüber zu diskutieren brauchen, ob Crizotinib die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie ist oder nicht; das aber nur auch noch einmal für das Protokoll. – Bitte schön, Herr Articus, wenn Sie beginnen möchten.

Herr Dr. Articus (Novartis): Meine Kollegin, Frau Fuchs, wollte gerade noch etwas zum indirekten Vergleich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Danke schön. – Herr Kaiser, ich wollte kurz noch Stellung nehmen zu Ihrer Bewertung des indirekten Vergleiches für den initialen Behandlungszeitraum von drei Monaten. Die Patientencharakteristika, die Unterschiede im Alter von 10 Prozent zeigen immerhin eine Verdoppelung. Wir haben deutlich mehr ältere Patienten in der Crizotinib-Studie im Vergleich zur Ceritinib-Studie. In der Ceritinib-Studie haben wir 24,3 Prozent, Entschuldigung, ich muss mich korrigieren, wir haben in der Crizotinib-Studie nur 13 Prozent ältere Patienten, und wir wissen, dass bei älteren Patienten dies auch Einfluss haben kann auf die Verträglichkeit. Ich denke, das steht außer Frage. Es ist eben eine potenzielle Verzerrung möglich. Das möchte ich einfach nur noch einmal ganz klar zum Ausdruck bringen: Wir haben Unterschiede in den Studienpopulationen und wir haben auch diese Unterschiede im Cisplatin-/Carboplatinanteil. Cisplatin und Carboplatin haben unterschiedliche Nebenwirkungsprofile. Wir haben auch sehr schwere Nebenwirkungen unter Cisplatin, Kardiotoxizität. Ich denke schon, dass man einfach, auch wenn man sagt, man kann das jetzt nicht genau einordnen, im Hinterkopf behalten muss, dass diese Unterschiede da sind, und sie zu Verzerrungen führen können. Wenn man sich jetzt die Kaplan-Meier-Kurven anschaut – das haben wir ja auch getan –, dann fällt uns auch auf, wie Sie sagen, es ist richtig, dass die Ereignisse in den ersten drei Monaten hauptsächlich stattfinden; aber was man in den Vergleichsarmen von Crizotinib und Ceritinib sieht, ist, dass die Zensierungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten. Und zwar ist es so, dass in der PROFILE-Studie die Zensierungen im sehr frühen Zeitraum kommen, und zwar schon innerhalb dieses initialen Drei-Monats-Zeitraums, und in der Vergleichsgruppe der ASCEND-4-Studie sehen wir die Zensierungen deutlich später, erst nach diesem initialen Behandlungszeitraum. Ich denke, es ist auch ein wichtiger Punkt bei der Betrachtung von Kaplan-Meier-Kurven, einerseits die Ereignisse zu betrachten, aber andererseits auch die Zensierungen. Wir können das jetzt nicht genauer einordnen, weil uns dazu die Daten fehlen, wir wissen nicht, warum die Zensierungen erfolgt sind in der Crizotinib-Studie im Wesentlichen; aber dennoch ist es auffällig, und insofern ist aus unserer Sicht diese Vergleichbarkeit nicht gegeben. Zudem muss man sagen, dass der nicht adjustierte indirekte Vergleich für diesen initialen Zeitraum per se natürlich Verzerrungen beinhalten kann und von daher die Aussagekraft grundsätzlich eingeschränkt ist. Es ist ja auch so, dass wir hier –

Sie haben ja auch gerade auf unsere früheren indirekten Vergleiche angesprochen – nur wirklich zwei Studien betrachten. Wir betrachten auch nur zwei verschiedene Arme dieser zwei randomisierten Studien. Wir haben in früheren Verfahren immer versucht, wenn es uns nicht möglich war, einen adjustierten indirekten Vergleich zu machen, durch eine systematische Literaturrecherche möglichst viel Evidenz und mehrere Studien und Studienergebnisse zu generieren für den nicht adjustierten indirekten Vergleich, für die Vergleichsgruppe, um somit zumindest durch die Generierung von mehr Evidenz aus verschiedenen Quellen ein bisschen die Aussagesicherheit zu erhöhen; hier betrachten wir einfach nur zwei Studien. Das wollte ich einfach noch ergänzen. Zu der Frage würde mein Kollege antworten. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Fuchs. – Herr Dr. Articus, bitte.

Herr Dr. Articus (Novartis): Die Frage war, ob wir noch eine Studie machen gegen Crizotinib. Das ist derzeit nicht geplant. Warum? Weil das Angebot an ALK-Inhibitoren sich derzeit rasant erweitert. Wir erwarten die nächsten Tage Alectinib als Firstline-Zulassung in Europa, das heißt, dann sind drei Substanzen in der Erstlinie zugelassen. Wir erwarten im Februar nächsten Jahres die erste Zulassung für Brigatinib und wir rechnen auch damit, dass in diesem oder im frühen nächsten Jahr Lorlatinib eingereicht wird zur Zulassung, sodass in ein, zwei Jahren eine breite Palette an ALK-Inhibitoren zur Verfügung steht, hinsichtlich derer heute niemand sagen kann, was dann die Substanz der ersten Wahl wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich jetzt einfach die beiden Praktiker fragen. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Huber, dann Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Huber (DGHO): Aus meiner Sicht ist dieser Vergleich der Nebenwirkungen problematisch, ich denke, man kann diesen Vergleich in dieser Form nicht ziehen; es geht auch immer eine subjektive Wertung ein. Ich denke, wenn man diesen Vergleich macht, könnte man eventuell die Zahl der Therapieabbrüche innerhalb der ersten drei Monate rechnen. Diese Zahl kenne ich nicht, aber vielleicht ist sie im Raum bekannt. Ansonsten muss man sagen, dass dieser Befund gegen die PFS-Kurven, gegen die ORR-Kurven, gegen die OS-Kurven spricht, sodass er für mich herausgehoben wird und nicht so wertbar ist. Das andere, Hirnmetastasen, ist absolut wichtig für die Lebensqualität, aber auch für die Symptomatik der Patienten, das heißt, die Reduktion für Hirnmetastasen denke ich, ist für Patienten sehr wesentlich. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Für die künftige Erstlinientherapie der Patienten mit ALK-Mutation oder Translokation wird unterschieden werden müssen zwischen krankheitsbezogener Symptomlast, die reduziert wird durch die medikamentöse Therapie, und Nebenwirkungen, induziert durch die Therapie. Diese Differenzierung ist unerlässlich, um entscheiden zu können, in welcher Sequenz der Patient dann mit hoher Therapietreue diese Medikamente einnehmen muss; diese Spezifizierung der medikamenteninduzierten Nebenwirkungen ist genau abzubilden. Ich glaube, das ist ganz, ganz wichtig, um zu

entscheiden, in welcher Therapiesequenz der Patient in Zukunft diese Medikamente über einen langen Zeitraum nehmen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grohé. – Entgegnung Herr Articus.

Herr Dr. Articus (Novartis): Noch eine Ergänzung. Man muss auch sehen, dass die Substanzen zwar alle das gleiche Zielenzym angreifen, aber sehr unterschiedliche chemische Strukturen haben; sie haben dadurch ein sehr unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Also Crizotinib zum Beispiel macht über 70 Prozent Sehstörungen; die treten bei Ceritinib fast gar nicht auf, und sie haben 45 Prozent Ödeme bei Crizotinib, wo wir bei ungefähr 5 Prozent liegen. Umgekehrt haben wir mehr Diarrhoen und mehr gastrointestinale Ereignisse für Ceritinib. Das heißt, die Profile sind sehr unterschiedlich von den Substanzen und diese frühen Ereignisse, die man in der Kaplan-Meier-Kurve sieht, sind vor allem Leberwertveränderungen. Die gastrointestinalen Ereignisse, die sich bei uns niederschlagen, sind Ereignisse, die man gut behandeln kann durch eine Dosisreduktion. Man sieht das zum Beispiel daran, dass bei den Leberwertveränderungen 48 Grad 3/4-Ereignisse registriert wurden; aber nur ein Patient wegen einer ALT-Erhöhung tatsächlich abgebrochen hat. Das heißt, durch die Reduktion der Dosis konnte die Nebenwirkung angegangen werden. Bei den für den Patienten besonders wichtigen Nebenwirkungen, Diarrhoe und Erbrechen, ist es so, dass sie auch noch reduziert werden können durch Nahrungszufuhr. Da haben wir kürzlich Daten vorgelegt für eine sogenannte ASCEND-8-Studie, wo man das noch einmal verifiziert hat, dass man, wenn man die jetzige Dosisempfehlung nimmt, 750 mg nüchtern gegenüber 450 mg mit Nahrung, dann ist das so, dass man die Grad 3/4-Nebenwirkungen fast völlig aufhebt, also wir hatten noch einen Patienten, der Grad 3/4-Diarrhoe hatte, und die Rate an Grad-2-Nebenwirkungen wird halbiert durch diese Zufuhr mit Nahrung. Gleichzeitig ist es so, dass die Nahrungszufuhr zu einer Bioverfügbarkeit führt, das heißt der Patient bekommt genau so viel Crizotinib im Blut ab, als wenn er 750 mg nüchtern Ceritinib einnimmt. Das heißt, Sie haben also bei gleicher Bioverfügbarkeit deutlich weniger Nebenwirkungen; das sind neue Studiendaten, die wir jetzt auch bei der EMA eingereicht haben, die demnächst ihren Niederschlag in der Fachinformation finden werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, Sie haben die 450 jetzt bei der EMA eingereicht, aber zugelassen ist es noch nicht?

Herr Dr. Articus (Novartis): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage hat sich ja jetzt gerade gestellt. Okay. – Da habe ich jetzt Frau Teupen, Frau Müller, Herrn Lenzen, Frau Wenzel-Seifert und Frau Bickel. – Frau Teupen, bitte schön.

Frau Teupen: Erfreulicherweise haben Sie ja vier Instrumente genutzt für die Morbidität bzw. Lebensqualität, den QLQ-C30, den QLQ-LC13 und den LCSS. Können Sie noch etwas dazu sagen, warum Sie beispielsweise den QLQ-C30 nur bis zum Progress eingesetzt haben? Sie sprechen ja auch selbst von einer Verzerrung deshalb, und vielleicht noch einmal, was Sie zu den Daten sagen können, bezogen auf Patienten mit Hirnmetastasen. Da haben Sie auch

für Gruppenanalysen gerechnet. Vielleicht können Sie noch einmal sagen, welche Hinweise Sie gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Fuchs, ich glaube, Sie sind ausgeguckt. – Nein, Herr Dr. Articus. – Frau Fuchs hat gewonnen.

Herr Dr. Articus (Novartis): Warum das genau so definiert worden ist, können wir jetzt gerade nicht sagen. Also die Frage nach der Lebensqualität ist nur, warum das so ist. Es war ausdrücklich vorgesehen, dass Patienten auch nach Progress zum Beispiel das Präparat weiternehmen können, wenn der Arzt noch einen klinischen Benefit sieht trotz Progress, aber danach wurde das nicht weiter verfolgt.

Zum Thema Hirnmetastasen. Das wurde untersucht, also wir haben gleich von Anfang der Studie vorgesehen gehabt, dass das radiologisch mit untersucht wird, und wir haben dann auch – ich glaube, das waren 42 Prozent – eine Ansprechrate gehabt unter Ceritinib. Das Besondere daran ist, dass wir halt zu 15 Prozent des Plasmaspiegels die Blut-Hirn-Schranke passieren und auch im Gehirn verfügbar sind, was es eben ausmacht, dass Ceritinib mehr Leistung finden kann im Gehirnbereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage zu dem Thema, das eben schon diskutiert wurde, und zwar das Nebenwirkungsprofil und eine mögliche Dosisreduktion. Da wollte ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Sie haben jetzt gesagt, dass Sie diese ASCEND-8-Studie, wie auch in der Stellungnahme darauf hingewiesen, vorgelegt haben, und verweisen auf vergleichbare Plasmakonzentrationen mit einer niedrigeren Dosierung von 450 versus der bisher zugelassenen 750 mg Dosierung und werden das auch bei der EMA einreichen. Das ist schon einmal erfreulich, dass die SmPC angepasst werden soll. Meine Frage ist: Warum ist das eigentlich bei den Dosisfindungsstudien nicht in irgendeiner Art und Weise schon aufgetaucht? Warum erst jetzt, wenn die Plasmakonzentration bei entsprechender Nahrungsaufnahme vergleichbar ist?

An die Kliniker hätte ich dazu auch eine Frage. Sie verweisen ja ebenfalls auf die doch belastenden gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Ceritinib und verweisen ebenfalls auf die Dosisreduktion, mit der man das in den Griff bekommen könnte. Da ist jetzt meine Frage: Wie schätzen Sie das mit der Wirksamkeit ein? Wenn ich eine Dosisreduktion mache wegen Nebenwirkungen, frage ich mich ja, ob die Wirksamkeit dann noch vergleichbar ist. – Wenn Sie dazu bitte etwas sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Articus als Erster und dann Herr Grohé, Herr Huber.

Herr Dr. Articus (Novartis): Die unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten mit Nahrung oder ohne Nahrung sind auch schon früh untersucht worden. Man hat sich dann aufgrund des kleineren Profils für eine Nüchterneinnahme entschieden. Also Sie haben dadurch natürlich deutlich weniger Schwankungen, weil Sie halt nichts zu essen dazugeben. Wenn man sich die Studien anschaut, war die Abbruchrate auch sehr gering, dass die Patienten wirklich abgebrochen haben unter diesen 750 mg nüchtern. Das ist nicht so hoch, dass man gesagt hätte, das müssen wir sofort ändern. Das ist jetzt eben im Laufe der Zeit mit Gewinnung von

mehr Daten, von mehr Patientenerfahrung angeschaut worden, dass man das noch gesteuerter angeht als die bisherige Empfehlung, die es schon gab, geben Sie noch Nahrung dazu, sondern wir haben uns das jetzt noch einmal ganz dezidiert angeschaut, um dem Arzt wirklich eine gute, fundierte Empfehlung an die Hand geben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Haben Sie diese Spiegelschwankungen jetzt im Griff, die ursprünglich der Grund waren, dass Sie die höhere Dosierung gewählt haben? Die haben Sie jetzt im Griff im Unterschied zu den Dosisfindungsstudien?

Herr Dr. Articus (Novartis): Klar. – Das Interessante ist: Wir haben das im Rahmen der ASCEND-8-Studie unter normalen Bedingungen durchgeführt, also normal würde ich sagen, nicht wie eine Pharmakokinetikstudie, die man normalerweise unter sehr kontrollierten Bedingungen in einem Krankenhaussetting macht, sondern die Patienten haben zu Hause gegessen zu ihrem Ceritinib, und trotzdem haben wir es geschafft, dass der Blutspiegel in dem Bereich liegt, den man heutzutage auch für ein Similiar, für ein Generikum annehmen würde, wenn man sagt, 750 mg entspricht den Generikaempfehlungen von 450 mg plus Nahrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Der Übergang von platinhaltiger Dublettentherapie, die ja intravenös verabreicht wird, in eine orale Dauertherapie ist eine echte Herausforderung für unsere Patienten, und die Therapieadhärenz ist natürlich gegeben bei oraler Therapie, die bedingt wird durch Nebenwirkungen des Patienten, die vielleicht auch entscheiden, manchmal Medikamente nicht nehmen zu können. Also eine Therapieadaptation per se ist begrüßenswert, um Therapietreue zu fördern. Grundsätzlich müssen wir auch sagen, dass die Dauertherapie bei den Patienten mit ALK-positivem Adenokarzinom natürlich ein Schritt in die Richtung ist, dass wir ein kontrollierbares Krankheitskonzept mittlerweile haben; die Langzeitüberlebensraten für diese Patienten sind deutlich besser. Also eine Möglichkeit, Therapie zu adressieren, in der Form, dass man sie adaptieren kann, ist eine gute Sache, wenn man den Patienten entsprechend begleitet. Insofern sind natürlich Langzeitdaten auch über PFS hinaus in der Lebensqualität für diese Patienten von zentraler Bedeutung in der Zukunft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke Herr Grohé. – Nachfrage dazu von Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Ich bin jetzt noch einmal etwas sehr kleinlich. Was haben Sie eingereicht? Dass Patienten mit Nebenwirkungen dann umgestellt werden oder dass alle Patienten das bekommen? Und wann haben Sie eingereicht?

Herr Dr. Articus (Novartis): Eingereicht wurde zusätzlich eine Veränderung der Startdosis auf 450 mg plus Nahrung. 750 ist zumindest bei dem, was wir eingereicht haben, komplett herausgefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da Frau Grell kleinlich gefragt hat, muss ich kleinlich nachfragen. Wann haben Sie eingereicht?

Herr Dr. Articus (Novartis): Das ist schon ein paar Wochen her oder ein paar Monate. Ich kann es jetzt gar nicht ganz genau sagen, das müssten wir nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das reichen Sie uns dann noch nach. – Nachfrage noch dazu Patientenvertretung?

Herr Dr. Köhler: Also, mit Verlaub, es sieht doch sehr danach aus, als ob Sie die Pharmakokinetik vorher nicht korrekt gemacht haben. Wenn Sie jetzt mit einer höheren Dosis zu den Patienten gehen, die sollen nüchtern sein, es haben sich viele Nebenwirkungen dokumentieren lassen, die Einnahme erfolgt zu Hause, die Adhärenz, die Therapieadhärenz wird dann ja meiner Meinung nach sehr wackelig, und dann gehen Sie runter in Ihrer Einreichung mit der Dosierung, nehmen, um eventuelle Nebenwirkungen abzufuffern, eine Nahrungsaufnahme hinzu, behaupten dann, dass die kinetischen Spiegel gleich seien und dass immerhin noch 15 Prozent im Hirn ankommen würden, das erscheint mir nicht sehr fundiert untersucht zu sein, mit Verlaub.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Articus dazu.

Herr Dr. Articus (Novartis): Da sind ja mehrere Aspekte. Wir haben schon von Anfang an vorgesehen gehabt, dass man die Dosis in der Behandlung anpasst, das heißt also, auch schon mit den 750 mg war auch in der Fachinformation vorgesehen, dass man die Dosierung anpasst. Es ist halt in der Krebstherapie so, dass man anders herum läuft als in einer anderen Behandlung; bei Bluthochdruck oder so dosiert man in der Regel die Medikamente hoch, in der Onkologie fängt man in der Regel oben an und dosiert dann runter, um eben die maximale Menge in den Menschen hineinzubekommen, die er verträgt. Das andere Thema ist, dass natürlich dieses ganze Thema ALK sich relativ rasch entwickelt hat. Bis Crizotinib da war, war die Wirksamkeit der Chemotherapie begrenzt, da hat Crizotinib schon einen deutlichen Schub gebracht. Das hat ja auch dazu geführt, dass wir sehr schnell eine Zulassung bekommen haben aufgrund von einarmigen Studien in der zweiten Linie. Das ist alles ein bisschen schneller als bei den Substanzen oder der Erkrankung, wo man einfach mehr Zeit hat. Also eine Bluthochdrucktherapie hätten wir sicher so nicht zugelassen bekommen und auch nicht so schnell, weil hier ein ganz anderer Bedarf ist als jetzt in der Lungenkrebsbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lenzen bitte. Dann Frau Wenzel-Seifert, Frau Bickel, Herr Kaiser.

Herr Lenzen: Ich würde noch einmal gerne auf das Thema Hirnmetastasen zu sprechen kommen. Die waren ja in Ihrer ASCEND-4-Studie eine präspezifizierte Subgruppe. Hier ging es eben bei Herrn Huber auch schon um das Thema Lebensqualität. So wie ich es sehe, haben sie ja lediglich ein radiologisches Ansprechen gezeigt. Haben Sie da noch nähere Daten, auch zu möglichen Morbiditäts- oLebensqualitätsvorteilen? Denn so, wie ich das sehe, zeigen sich ja bei den härteren Endpunkten, zum Beispiel beim Überleben, für diese Gruppe dann gar keine Vorteile mehr gegenüber der Chemotherapie. Schließlich auch noch einmal zur Messmethode. Ich habe da noch Herrn Professor Wörmann aus der letzten Anhörung von Osimertinib ganz gut im Ohr. In einer vergleichbaren Situation, bei der es um die Frage der Hirnmetastasen ging, hatte er sich so positioniert, dass eine verlässliche Aussage nur anhand der RECIST-Kriterien, sprich nur an radiologischem Ansprechkriterium

eigentlich nicht möglich sei und hat sich zu diesem Punkt sehr sehr bedeckt gehalten, ob es da einen Nutzen gibt. Vielleicht könnten da die Kliniker auch noch einmal etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mal mit den Klinikern an. – Wer möchte? Herr Huber oder Herr Grohé? – Herr Professor Grohé, bitte.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Grundsätzlich muss man sagen, dass der Patient mit einem ALK-positiven Adenokarzinom eine wesentlich höhere Prävalenz hat, Hirnmetastasen zu erleiden; aus zwei Gründen: Per se ist die Inzidenz dieses Krankheitsbildes mit Hirnmetastasen deutlich höher als bei anderen Adenokarzinomsubgruppen; der Patient lebt auch länger, die Wahrscheinlichkeit ist deutlich höher. Wenn es darum geht, wie man die am besten abbilden kann, ist es sicherlich so, dass wir RECIST-Kriterien haben, die als Standard auch herangezogen werden. Man muss es natürlich, wie Sie erst ausführen, auch korrelieren mit einer entsprechenden Symptomlast. Dass wir es aufgrund der extrem dynamischen Entwicklung in diesem Gebiet nicht komplett abgleichen in den Studien, glaube ich, ist der Tatsache geschuldet, dass wir mittlerweile beim ALK-positiven Adenokarzinom Langzeitüberlebensraten haben, die deutlich höher liegen und damit auch solche Hirnmetastasenprobleme neu auftreten, und dass wir parallel hirnmetastasenspezifische Lebensqualitätsbögen entwickeln oder entwickelt haben; es ist eine Frage der Zeit momentan, um das abzugleichen. Aber ich muss sagen, in Ergänzung zu Herrn Wörmann, wir brauchen RECIST-Kriterien, um das überhaupt abzubilden, inwieweit das korreliert, mit Häufigkeit, Quantität der Hirnmetastasen und Symptomlast. Das zu korrelieren, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und kann in dieser Studie in dieser Form noch nicht abgebildet sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu Frau Müller, dann Frau Fuchs.

Frau Dr. Müller: Ich hätte da noch einmal eine Nachfrage an die Kliniker zu ZNS-Filiae. Wir hatten die ja – ich weiß nicht, Sie waren teilweise auch dabei, in der Secondline diskutiert, sozusagen inwieweit da die Symptome noch erlebt werden. Meine Frage ist: Welche Relevanz haben die Hirnmetastasen jetzt in dieser frühen Therapielinie, vielleicht auch im Unterschied zu späteren Therapielinien? Sie sind ja eben auf die Symptomlast eingegangen, auf die Überlebenszeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Huber.

Herr Prof. Huber (DGHO): Das eine sind die Hirnmetastasen, die zu Beginn da sind, die sich rückbilden, das andere ist aber auch das Auftreten von Hirnmetastasen unter Therapie. In der Erstlinie geht es mir um das Auftreten unter der Therapie von Hirnmetastasen; natürlich sollen die, die da sind, auch behandelt werden. Hier ist es schon so, dass wir davon ausgehen müssen von den Daten, die nicht unbedingt aus ASCEND-4 sind, sondern von der Summe, dass auch das Auftreten von Hirnmetastasen verzögert ist unter Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib. Man muss natürlich sich auch noch in Erinnerung rufen, dass die Liquorspiegel von Crizotinib sehr sehr niedrig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Fuchs und dann Nachfrage dazu Herr Lenzen.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Ich wollte noch kurz zu der Patientenpopulation ergänzen, dass wir in der ASCEND-4-Studie versucht haben, sehr breit Patienten mit Hirnmetastasen einzuschließen, das heißt wir haben symptomatische Hirnmetastasen, asymptomatische mit Vorbehandlung und ohne Vorbehandlung eingeschlossen. Was wir sehen konnten, ist einfach, dass die intrakranielle Ansprechrate mit 41 Prozent sehr hoch war; sie lag in der Chemotherapiegruppe deutlich niedriger, wir hatten da nur 18 Prozent, und man sieht auch von der Verteilung der einzelnen Komponenten des Ansprechens, dass wir in der Ceritinib-Gruppe sehr viel mehr Patienten hatten mit komplettem oder partiellem Ansprechen, und in der Chemotherapiegruppe hatten wir dann einfach eher Patienten, die eine stabile Erkrankung hatten. Das wollte ich einfach nur noch einmal ergänzen. Schlussendlich denke ich, kann man schon die Aussage treffen, dass die intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib in der Erstlinientherapie durch die ASCEND-4-Studie gezeigt werden konnte. Nebenbemerkung zu den Subgruppenanalysen: Es ist meiner Ansicht nach sehr schwierig, zu interpretieren, weil wir wirklich wenige Patienten haben; das sind dann nur 60 Patienten ungefähr in jeder Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Lenzen.

Herr Lenzen: Eine Frage zu dem Punkt, den Herr Huber aufgeworfen hat. Gibt es überhaupt Daten dafür? Sie haben gesagt, interessant wäre doch folgende Frage: Kann das Medikament das Neuauftreten von Hirnmetastasen verhindern bei Patienten, die zu Baseline noch keine hatten. Gibt es dazu eigentlich überhaupt irgendwelche Daten? Die zweite Frage habe ich vorhin schon gestellt, aber leider noch keine Antwort bekommen. Gibt es außer dem radiologischen Ansprechen noch Daten zu Morbiditäts-, Lebensqualitäts- oder Survival-Vorteilen bei den Hirnmetastasen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Articus.

Herr Dr. Articus (Novartis): Uns liegt jetzt keine Subanalyse für die Hirnmetastasenpatienten in Bezug auf die Lebensqualität vor; das müssten wir gegebenenfalls nachreichen. Die andere Frage war, ob es ein Neuauftreten gibt; man sieht auf jeden Fall, dass es weniger neue gibt als in der Chemotherapiegruppe unter Ceritinib; da wird es keine Vergleichsanalyse zu Crizotinib geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann können wir Frau Wenzel-Seifert nehmen.

Frau Wenzel-Seifert: Ich möchte jetzt noch einmal nachhaken. Herr Grohé, Sie haben gesagt, man müsste jetzt, wenn man die Wahl hat zwischen Ceritinib und Crizotinib, zwischen der Morbidität und den Risiken aufseiten der Safety abwägen. Können Sie das vielleicht etwas klarer fassen? Wie würde denn diese Abwägung aussehen, auch im Hinblick darauf, dass ich da doch noch einmal in Richtung Hirnmetastasen insistieren möchte. Also wie würde Ihre Entscheidung jetzt ausfallen, wenn Sie jetzt einen Patienten haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Ich muss Sie erst einmal korrigieren. Ich habe keinen Vergleich zwischen Crizotinib und Ceritinib angeführt, sondern ich habe gesagt: Die Zukunft der ALK-Therapie sieht so aus, dass man abwägt zwischen verschiedenen Symptomen, die man zu

kontrollieren hat. Primär muss man dann in diesem Datensatz, den wir jetzt heute diskutieren, auch darüber nachdenken, dass ja während des Auftretens von Hirnmetastasen unterdrückt wird. Das ist auch das, was Herr Huber auch noch einmal geschildert hat, dass es zur Vergleichstherapie im ASCEND-Protokoll ja deutlich überlegen ist. Ich glaube, das ist der Ansatzpunkt. Der zweite Ansatzpunkt ist die Verträglichkeit der entsprechenden Therapie. Da habe ich angeführt, dass es sinnvoll ist, sicherlich zu adaptieren, gegebenenfalls in der Dosierung, um Nebenwirkungen möglichst zu modulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Würde das jetzt, überspitzt gesagt, bedeuten, Sie würden jetzt Ceritinib eigentlich bevorzugen, sofern der Patient es verträgt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Im Vergleich mit der hier diskutierten Vergleichstherapie, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Dr. Bickel: Ich muss da noch einmal nachfragen. Also im Vergleich zu Crizotinib. In der Studie ist ja platinhaltig – –

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Die Vergleichstherapie, die hier diskutiert wird, ist ja die aus der Studienlage, ist die platinhaltige Dublette, und in dem Interkomparatorvergleich ist Crizotinib angeführt. Bei beiden ist ja die Situation so, dass die Ausführungen dazu führen, dass wir Ceritinib in dem Fall einsetzen.

Frau Dr. Bickel: Erlauben Sie mir jetzt noch einmal folgende Nachfrage: Sehen Sie jetzt Crizotinib und Ceritinib als gleichwertige Alternativen, oder geben Sie bestimmten Patienten Ceritinib oder Crizotinib? Mir ist das immer noch nicht ganz klar geworden, oder sagen Sie, Crizotinib ist nach wie vor Firstline, und die Frage Hirnmetastasen ist eher dann in die Secondline-Therapie zu verlagern? Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal was sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Huber.

Herr Prof. Huber (DGHO): Wir sind ja im indirekten Vergleich, aber wenn wir uns die Liquorgängigkeit von Crizotinib anschauen, wenn wir uns die Liquorgängigkeit von Ceritinib anschauen, wenn wir die nicht dafür primär ausgelegten Crizotinib-Studien anschauen und Ceritinib, dann würde ich bei manifesten Hirnmetastasen im Moment Ceritinib Crizotinib vorziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie hatten sich auch dazu gemeldet. War das zu dem Punkt? – Dann machen wir das so, und dann kommt danach Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Bloß noch einmal zur Bestätigung: Sie haben Probleme, weil Sie keinen direkten Vergleich haben; das verstehe ich, die Probleme haben wir auch. Aber Sie haben sich insofern festgelegt, dass Sie zwar gesagt haben, es ist relevant, dass Crizotinib auch das Neuauftreten in relevantem Maße – ich mache mal keine Vergleiche – verhindert, aber den Stellenwert sehen, den Sie insbesondere da lokalisieren, wo bereits Hirnmetastasen da

sind, die manifest sind. Sehe ich das richtig? Weil Sie in der Leitlinie – ich frage noch einmal; das betrifft die DGHO, nicht die AIO – nach wie vor Crizotinib Firstline empfehlen und Ceritinib Secondline. Können Sie dazu vielleicht noch ein Wort sagen, warum?

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Sie beziehen sich jetzt auf die DGHO-Empfehlung oder auf die Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft?

Frau Dr. Müller: DGHO, den Therapiealgorithmus in der DGHO, genau.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Dann gebe ich an Herrn Huber weiter.

Frau Dr. Müller: Genau, das meinte ich auch, ja.

Herr Prof. Huber (DGHO): Ich denke, das ist eine Diskussion im Fluss, und die Stellungnahme ist nicht von jetzt, sondern ist ein paar Monate alt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu? – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich will ganz kurz nachfragen. Sie hatten gerade gesagt, Herr Professor Grohé, dass die Liquorgängigkeit für sie das Maßgebliche ist. Das ist der Hauptgrund, warum Sie Ceritinib Crizotinib vorziehen würden, oder welche Daten? Wir haben einerseits gehört, Sie sagen, welche schon manifesten Metastasen haben, aber teilweise habe ich jetzt gerade vernommen, auch bei denen, bei denen noch keine da sind. Aber mir fehlt da noch die Quellenangabe, woraus Sie dies schließen.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Zwei Punkte haben wir beide ja nur angeführt. Das Erste ist, manifeste Hirnmetastasen besser zu kontrollieren, und die zweite Sache ist, dass Ceritinib höchstwahrscheinlich eine deutlich bessere Liquorgängigkeit hat als die Vergleichssubstanzen, die wir diskutiert haben, in der Annahme, dass auch wenn diese Endpunkte ja in den anderen Studien so nicht spezifiziert waren, Ceritinib das aktivere Medikament ist zur Kontrolle von Hirnmetastasen bzw. auch dann in dem Fall, wenn wir es beurteilen können, zum Neuentwickeln von Hirnmetastasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Herr Dr. Mayer: Eine kurze Nachfrage zur Kontrollrate: Gab es dazu jetzt Daten in der ASCEND-4, oder woher nehmen Sie jetzt den Schluss, dass die Kontrollrate von manifesten Hirnmetastasen besser ist unter Ceritinib oder das Nichtentstehen neuer Metastasen ebenfalls seltener ist unter Ceritinib, also neben den Liquorgängigkeitsunterschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Grohé, dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Also, der Datensatz, den wir jetzt versuchen, zu diskutieren, ist ja, dieses Neuauftreten von Hirnmetastasen zu beobachten im Verlauf dieses Kontrollprinzips, richtig? Das ist ja das, worauf wir uns beziehen. Der spezifizierte Endpunkt bezog sich ja auf das Auftreten von Hirnmetastasen. Ich verstehe nicht so ganz Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht kann Herr Articus etwas dazu sagen.

Herr Dr. Articus (Novartis): Also, wenn ich Sie richtig verstanden habe, ging es darum, wie das erfasst worden ist. Wir haben es auch nach RECIST ausgewertet und haben auch ein intrakranielles Ansprechen gesehen je nachdem, welche Parameter Sie anschauen, aber über alle Patienten mit Hirnmetastasen von 41 Prozent gegenüber 18 Prozent bei Chemotherapie. Es ist also nach RECIST bestimmt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Aber das war jetzt im Vergleich zur Chemotherapie.

Herr Dr. Articus (Novartis): Genau. Die Crizotinib-Studie, wie schon mehrfach gesagt, hatte einen anderen Metastaseneinschluss an der Auswertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, dann Herr Köhler, Frau Müller.

Herr Dr. Kaiser: Ich versuche einmal, die letzten 15 Minuten kurz mit zwei Sätzen zusammenzufassen. Hier ist gerade diskutiert worden ein naiver Vergleich einzelner Arme aus zwei Studien, und das in einer Situation, wo der Hersteller den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs, völlig zu Recht, für den längeren Zeitraum, genau für diese Endpunkte, als nicht interpretierbar angesehen hat wegen fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators. Also hier wird gerade gar nicht mehr an Evidenz diskutiert; das möchte ich vielleicht noch einmal anmerken. Man kann auch nicht sagen, der adjustierte indirekte Vergleich wäre irgendwie nicht zu gebrauchen aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparators und geht dann irgendwie in wer weiß was für Analysen von einzelnen Armen rein. Das ist vielleicht noch mein Kommentar zu den letzten 20 Minuten an dieser Stelle.

Ich möchte noch eine Sache, damit die nicht falsch stehen bleibt, Frau Fuchs, zu der Vergleichbarkeit der Populationen sagen. Und zwar ist mir das deswegen wichtig, weil ich glaube, dass es auch im Interesse des Verfahrens, aber auch im Interesse ganz allgemein des Wissens um Therapien wichtig ist, methodisch klar zu bleiben und nicht kleinere Unterschiede sofort, wenn es passt, zu einer Nichtbrauchbarkeit eines indirekten Vergleiches heranzuziehen. Sie haben mich bezüglich des Alters möglicherweise missverstanden, Sie beschreiben nämlich, dass das Alter, also der Anteil der Patienten, die ein höheres Alter haben, in der Ceritinib-Studie höher ist. Richtig? Dann haben Sie gesagt, deswegen ist das ein höheres Risiko für Nebenwirkungen unter Ceritinib. Wenn Sie so argumentieren, gilt das natürlich auch für ein höheres Risiko im Chemotherapie-Arm der Ceritinib-Studie im Vergleich zum Chemotherapie-Arm der Crizotinib-Studie, das heißt es ist ein Argument dafür, dass hier eigentlich mehr Nebenwirkungen unter Chemotherapie auftreten müssten und damit der nachteilige Effekt sogar kleiner wird, den Sie für Ceritinib sehen. Genau das passiert aber nicht. Sie haben mehrere verschiedene Eigenschaften der Population, die sich in einem gewissen Ausmaß völlig normal unterscheiden. Sie reden hier von doppelt, aber Sie reden auch von 10 versus 20 Prozent, das muss man auch sagen, da muss man eben aufpassen, ob man relative oder absolute Risiken nimmt, und das geht mal in die eine, mal in die andere Richtung. Das ist eben genau der Punkt. Wenn Sie sich jetzt aber anschauen, wo die Chemotherapiekurven liegen, was ja ein ganz gutes Indiz dafür gibt, ob Sie ein ähnliches Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen haben, dann sehen Sie, dass die in beiden Studien identisch übereinanderliegen.

Dann noch eine Anmerkung zur Interpretation von Kaplan-Meier-Kurven. Völlig richtig, Zensierungen gehören dazu; ebenfalls gehört dazu, die Skalierung zu beachten, was Sie nämlich nicht getan haben; die Skalierung ist nämlich zwischen den Studien unterschiedlich. Wenn Sie sich nach 3,3 Monaten das anschauen, Sie haben nämlich 100 Tage und bei Ihrer anderen Studie haben Sie zwischen zwei und vier Monaten, sind sie praktisch identisch mit dem Anteil der Zensierung. Also, insofern gebe ich Ihnen nur noch einmal den Hinweis: Gucken Sie sich das genau an, Skalierungen müssen Sie beachten, und nicht nur die Zensierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fuchs.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Vielen Dank für den Hinweis, Herr Kaiser. Wir haben natürlich die Achsen uns auch angeschaut und wie die skaliert sind. Wir haben es anders interpretiert, und ich möchte auch grundsätzlich Folgendes dazu sagen: Aus unserer Sicht ist es einfach so, dass der indirekte Vergleich innerhalb dieser ersten drei Monate der Interventionsarme – das haben Sie auch selbst gesagt – ja ein nicht adjustierter Vergleich ist; Sie machen eine Quasi-Adjustierung, indem Sie sagen, die Kurvenverläufe sind ja ähnlich in der Chemotherapiegruppe. Dann haben wir natürlich noch eine Reihe von bekannten Patientencharakteristika, die wir uns anschauen können. Sie haben natürlich Recht: Die Unterschiede sind nicht riesig, aber es gibt Unterschiede, es gibt Unterschiede im Alter, die sind eben über 10 Prozent unterschiedlich, also im Anteil der Patienten größer 65 Jahre oder älter als 65 Jahre, und wir haben aber auch noch kleinere Unterschiede in den Patientengruppen, zum Beispiel im Raucheranteil oder im Metastasenanteil. Das sind aber Unterschiede, die sind wirklich klein, die sind nur so um die 5 Prozent. Aber für mich ist noch einmal ein wesentlicher Punkt hier bei dieser Diskussion, dass wir nicht adjustieren, wenn wir das so anschauen, dann ist es einfach nicht adjustiert, das heißt die ursprüngliche Randomisierung, die in den RCTs vorgenommen wurde, ist ja dann nicht mehr gegeben, und die Randomisierung dient ja nicht nur dazu, auf bekannte Charakteristika zu randomisieren, sondern eben auch potenzielle unbekannte und potenziell verzerrende unbekannte Charakteristika zu kontrollieren, sage ich jetzt einmal; das können wir ja dann nicht mehr. Von daher halten wir weiterhin diesen indirekten Vergleich innerhalb der ersten drei Monate für nicht aussagekräftig genug, um daraus ein Schadenspotenzial gegenüber Crizotinib abzuleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu jetzt ergänzend Herr Kaiser; dann habe ich Herrn Köhler, Frau Müller, Frau Grell. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ergänzend meine ich, brauchen wir das nicht weiter zu diskutieren, vielleicht nur, damit auch hier nichts falsch stehen bleibt. Ich habe nicht von einem nichtadjustierten indirekten Vergleich in den ersten drei Monaten gesprochen, sondern von der Nichtadjustierung dieser Diskussion um die Hirnmetastasen; das ist ein anderer Punkt. Also, da drehen Sie mir nicht zum ersten Mal das Wort im Mund herum. Ich kann einfach nur noch einmal Folgendes sagen: Wir werden das Wortprotokoll haben, und beim nächsten Dossier werden Sie sehen, wie Sie an drei oder 13 oder 15 oder 17 Prozent argumentieren, dass der indirekte Vergleich doch noch zu verwerten wäre. Man muss doch hier eine klare Methodik haben, nicht aber dann, wenn es passt, hier marginale Unterschiede, die übrigens einmal in die eine und einmal in die andere Richtung gehen, bemühen und die – bei den

Chemotherapiekurven sieht man das ganz offensichtlich – nicht dazu führen, dass es hier grundsätzlich ein unterschiedliches Risiko in der eingeschlossenen Population gibt, was Nebenwirkungen angeht. Das muss man einfach akzeptieren; Sie werden nie genau identische Sachen haben. Übrigens ist der Unterschied zwischen den Therapiearmen, den Sie in der Ceritinib-Studie alleine sehen, schon in einer solchen Größenordnung. Wenn Sie da sagen, das wäre ein Problem, dann haben Sie Ihre ganze Studie infrage gestellt, nämlich die Randomisierung der Studie. Das ist alles hinten und vorne nicht konsistent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Replik? – Frau Fuchs.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Nur ganz kurz eine Ergänzung. Wir haben ja für die ASCEND-4-Studie randomisiert und wir haben auch Subgruppenanalysen vorgelegt und hoffen damit, dass wir die Inbalancen in den einzelnen Studienarmen und den Einfluss auf die Parameter darlegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wir nehmen das jetzt einfach so zu Protokoll. – Herr Köhler, Frau Müller, Frau Grell.

Herr Dr. Köhler: Ich habe noch eine Frage an die beiden Kliniker. Sehen Sie eine hier genannte Hirngängigkeit von 15 Prozent für relevant an, oder wie sehen Sie die im Vergleich zu den anderen möglichen Therapeutika?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Huber, bitte.

Herr Prof. Huber (DGHO): Wir haben in der Regel niedrigere Konzentrationen im Gehirn als im Blut und 15 Prozent sind relativ viel im Verhältnis. Ich habe leider nicht mehr genau die Daten für Crizotinib im Kopf, deswegen habe ich sie vorhin nicht genannt, aber die liegen eher bei 1 bis 2 Prozent. Aber bitte, das ist jetzt aus dem Kopf, ja, aber nur um das Verhältnis darzustellen. 15 Prozent ist absolut relevant für das Ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage zur Vergleichbarkeit der Nebenwirkungen. Jetzt wurde eben von Herrn Kaiser, ich denke zu Recht, darauf hingewiesen, dass Faktoren, die in beiden Armen auftreten, natürlich dann auch in beiden Armen sich auswirken wie Alter usw. Es gibt einen Faktor, auf den Sie hingewiesen haben, der nur im Vergleichsarm unterschiedlich war, und zwar ungefähr um 10 Prozent, und da geht es um das beliebte Thema: Cis- versus Carboplatin; Sie haben darauf hingewiesen, dass in der ASCEND-Studie weniger Patienten das schlechter verträgliche Cisplatin erhalten hätten, was sozusagen impliziert, dass der Nachteil bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen natürlich größer ist, wenn im Vergleichsarm weniger Patienten Cisplatin bekommen, das gerade für gastrointestinale Nebenwirkungen bekannt ist. Jetzt ist meine Frage noch einmal an die Kliniker, wie sie das sehen. Wir haben es, wie gesagt, schon öfter diskutiert, aber auch Carboplatin hat ja Nebenwirkungen, also nicht schwerpunktmäßig jetzt auch im gastrointestinalen Bereich, Cisplatin ist das, aber das hat ja auch Nebenwirkungen. Wie sehen Sie das denn insgesamt? Sehen Sie hier das in einer Größenordnung, dass man sagen könnte, der Nachteil der sich gezeigt hat bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen, könnte unter Ceritinib dadurch mitgetriggert sein, oder würden Sie sagen, in der

Gesamtschau hat Carboplatin auch Nebenwirkungen, wenn auch in anderen Bereichen; das gleicht sich eher wieder aus. Einfach bloß klinisch Ihre Erfahrung; selbstverständlich können wir hier keine nichtadjustierten indirekten Vergleiche vornehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Frau Müller, wir können ja immer nur als Kliniker zu klinischen Fragestellungen, nicht zu statistischen Stellung nehmen, und das führen wir ja auch heute durch. Es ist sicherlich so, dass in Abhängigkeit von den Toxizitätsprofilen der platinhaltigen Dublette unterschiedliche Nebenwirkungsprofile auftreten, aber in der Summe das zu separieren, halte ich jetzt für schwierig; das muss man ganz ehrlich sagen. Den Unterschied Cis-/Carbo in der Gesamtpopulation der Patienten mit dem ALK-positiven Adenokarzinom, die eine heterogene Gruppe ist, sowohl vom Altersspektrum als von den Komorbiditäten, das zu spezifizieren, halte ich auch statistisch für herausfordernd.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, und dann Herr Rasche.

Frau Dr. Grell: Ich wollte noch einmal auf Hirnmetastasen eingehen, die sind ja für die Symptomatik wichtig, das hatten Sie auch betont, Herr Professor Grohé, aber sie sind ja auch für das Overall-Survival wichtig, und Ihre Studie erreicht ja auch gegen Chemo kein Overall-Survival. Das hat mich sehr verwirrt, wenn man ein so gutes Ansprechen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Articus.

Herr Dr. Articus (Novartis): Das liegt bei dieser Studie daran, dass wir ein Cross Over erlaubt haben, das heißt man sieht derzeit schon, dass die Kurven auseinanderlaufen; aber wir haben halt einen großen Teil der Patienten, circa 60 Prozent, die auch im Chemo-Arm waren und dann irgendwo einen ALK-Inhibitor bekommen haben. Von daher ist das einfach naturgemäß ein längerer Prozess, bis man das irgendwann einmal sehen kann.

Frau Dr. Grell: Das würde aber der Aussage widersprechen, dass man hoffen kann, dass Metastasen gar nicht erst entstehen, denn wenn sie da sind, sind sie ein negativer prognostischer Faktor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Articus.

Herr Dr. Articus (Novartis): Aber der Punkt ist, dass sie natürlich eine Zeitlang Chemotherapie bekommen haben, die einfach dann nicht so wirksam war und dann in der Zeit schon welche entstanden sind, die vielleicht auch noch klein sind, vielleicht noch gar nicht messbar sind im MRT, die sind dann da, und dann kommt erst der ALK-Inhibitor, dadurch haben sie einfach einen verzögerten Effekt oder einfach nicht mehr den Effekt, den ein Patient gehabt hätte, der wesentlich früher einen ALK-Inhibitor bekommen hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Je länger Sie tatsächlich über diese Ergebnisse diskutieren, umso mehr würden wir vom vfa dafür plädieren, die Ergebnisse der ASCEND-Studie auch heranzuziehen; das ist die Studie, die der Hersteller gegen die noch vor kurzem empfohlene zVT seitens des G-BA noch durchgeführt hat. Die Studie wurde durch eine sehr kurzfristige

Änderung der zVT im laufenden Verfahren formal entwertet. Offensichtlich sind aber die Ergebnisse für alle, denke ich, hier von Relevanz. Vielleicht sollte der G-BA noch einmal darüber nachdenken, die Ergebnisse heranzuziehen. Wir sehen natürlich auch den Stellenwert von Crizotinib in der Versorgung, und Crizotinib ist auch für uns natürlich unbestritten eine relevante zweckmäßige Vergleichstherapie, aber formal prozessual ist das für uns nach wie vor ein sehr großes Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zu Protokoll. – Ich erkläre zu Protokoll, dass der vfa in der Vergangenheit immer sehr darauf gedrängt hat, dass wir aktuelle Therapiestandards abbilden, auch wenn es zu formalen Problemen führt. In der Vergangenheit hätte die Änderung der zVT bei diversen Antidiabetika auch zu gravierenden prozessualen Problemen geführt und da habe ich mir Ihre Presseerklärung um die Ohren kloppen lassen; das können wir auch so ins Protokoll schreiben. Wie man es macht, macht man es verkehrt, aber wir nehmen das freudig erregt zur Kenntnis. – So, wen hatten wir jetzt noch? Frau Grell?

Frau Dr. Grell: Möchte der pU überhaupt, dass wir darauf zurückgehen?

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Auf die Chemotherapie? – Gut, die ASCEND-4-Studie ist die randomisierte Studie versus Chemotherapie, also dagegen haben wir eine Wirksamkeit bei patientenrelevanten Endpunkten mit Symptomen gezeigt, das ist, denke ich, vergleichbar.

Frau Dr. Grell: Das war nicht meine Frage. Die Frage war: Möchten Sie das überhaupt, dass das zVT ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben die zVT festgesetzt und damit ist die Frage, glaube ich, abschließend beantwortet. Okay? So. Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Eine Anmerkung einfach in dem Zusammenhang, weil ich ja auch immer über die einzelnen Verfahren hinaus denke und eben schon den Hinweis gegeben habe, dass bezüglich der Verwendbarkeit des indirekten Vergleiches es Sinn macht, sich eine allgemeine Methodik zu geben und nicht eine anlassbezogene. Das würde ich gern auf den vfa ausweiten auch bezüglich der Überlegung, was in einer Bewertung sinnvoll und nicht sinnvoll ist, das auch nicht anlassbezogen mal so oder so zu machen. Man kommt dann schnell zwischen zwei Verfahren in Widersprüche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja. – Danke für diese Ergänzung, Herr Kaiser. – So. Dann würde ich einfach sagen, Frau Schmidt, letztes Stündchen.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Oh, eine Stunde habe ich? – Vielen Dank für die Möglichkeit, die Diskussion kurz zusammenzufassen. Ich glaube, die kontroverse Diskussion hat gezeigt, dass der indirekte Vergleich fragwürdig ist, und aus unserer Sicht birgt er ein zu großes Verzerrungspotenzial, und der ist nicht möglich, der indirekte Vergleich. – Das zur Methodik. Der klinische Stellenwert hingegen von Ceritinib ist aus unserer Sicht gegeben. Wir haben eine hohe Ansprechrate, wir haben ein schnelles und langanhaltendes Ansprechen, wir haben damit verbunden einen langfristigen Erhalt der Lebensqualität und was wir ja auch intensiv diskutiert haben, war die intrakranielle Verfügbarkeit, die mit 15 Prozent ja, was wir auch von den Klinikern gehört haben beachtlich ist. Wenn man auch noch berücksichtigt,

welche ALK-Mutationsbandbreite Ceritinib abdeckt, so besteht für uns die Auffassung, dass Ceritinib eine bedeutende Therapieoption in der Erstlinientherapie ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmidt, für diese Zusammenfassung. Danke für die Diskussion. Also, wie gesagt, wir brauchen jetzt nicht über den Stellenwert in der Therapie zu diskutieren. Ich glaube, das erübrigt sich. Die methodische Diskussion war eben aus meiner Sicht die spannende, nicht dass dies ein Wirkstoff ist, der für die betroffenen Patienten dann in aller Form einen Nutzen hat. Danke für die Diskussion. Wir werden das noch einmal sehr genau zu wägen haben, das ist ja entscheidend eigentlich nur für die Frage: Müssen hier jetzt in irgendeiner Form die Nebenwirkungen besonders adressiert werden oder nicht. Es wird, wie gesagt, nicht von einem geringeren Nutzen gesprochen, sondern man hat das eben nur besonders hervorgehoben. Vor diesem Hintergrund werden wir diese Diskussion führen.

Danke, dass Sie da waren. Danke für eben auch noch einmal die Ergänzungen, die wir jetzt, bezogen auf die Blut-Hirn-Schranke und die dann dort absehbaren veränderten Parameter hier bekommen haben. Damit können wir diese Anhörung schließen.

Schluss der Anhörung: 11.09 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

Vorgang: 2017-B-096-z Ceritinib

Stand: Juni 2017

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

Ceritinib

[zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms]

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.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016 und 16. März 2017
- Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016
- Afatinib: Beschlüsse vom 05. November 2015 und 20. Oktober 2016

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 Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ceritinib L01XE28 (Zykadia®)	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation: Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie Behandlungsziel: palliativ
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Teva®	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 Bendocel®	Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Etopophos®	Etoposid ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %).
Gemcitabin L01BC05 Gemcitabin Glenmark®	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinien-Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert. Eine Monotherapie mit Gemcitabin kann nur für ältere Patienten oder solche mit einem Leistungsstatus von 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (bestimmte Art des Lungenkrebses): Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten (Tochtergeschwülste bildende) Tumoren.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mitomycin L01DC03 Mitem®	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom -
Paclitaxel L01CD01 Aritaxel®	Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 ALIMTA®	ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium III oder IV) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01XE13 Giotrif®	Giotrif als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Erlotinib L01XE03 Tarceva®</p>	<p>Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Beim Verschreiben dieses Arzneimittels sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.</p>
<p>Gefitinib L01XE02 Iressa®</p>	<p>Iressa ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.</p>
<p>Osimertinib L01XE35 Tagrisso®</p>	<p>Tagrisso ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).</p>
<p>Antikörper:</p>	
<p>Bevacizumab L01XC07 Avastin®</p>	<p>Avastin wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.</p>
<p>Necitumumab L01XC22 Portrazza®</p>	<p>Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	1
Indikation:.....	1
G-BA Beschlüsse.....	5
Cochrane Reviews.....	9
Systematische Reviews	12
Leitlinien	104
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	157
Literatur:.....	159

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche im Dezember 2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 977 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 57 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

Anmerkung: Für die Datenextraktion wurde die Population nicht auf ALK-positive Patienten beschränkt, sondern die Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC berücksichtigt

Abkürzungen:

ACCP	American College of Chest Physicians
ADK	adenocarcinoma
AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
Afl	aflibercept
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
ANITA	<i>Adjuvant</i> Navelbine International Trialist Association
AP	pemetrexed + cisplatin
ASCI	Antigen Specific Cancer Immunotherapeutic
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CARB	Carboplatin
CBDC	carboplatin
CCT	controlled clinical trial
CDDP	cisplatin
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
Cet	cetuximab
CG	clinical guideline
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
CR	Complete response
CT	Chemotherapie
CTX	Chemoradiation
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DART	Documentation and Appraisal Review Tool
DCR	disease control rate
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGP	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DC	Docetaxel
DOC	Docetaxel
DP	docetaxel + cisplatin
DSG	Disease Site Group
ENECOG	Eastern cooperative oncology group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR M+	EGFR-positiv (Vorliegen einer Mutation)
Enz	enzastaurin
Erl / ERL	erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model
Gan	ganetespib
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefintinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GN	gemcitabine + vinorelbine

GoR	Grade of Recommendation
GP	gemcitabine + cisplatin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
HSP	heat shock protein
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KPS	Karnofsky Performance Status scale
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LACE	Lung Adjuvant Cisplatinum Evaluation
LoE	Level of Evidence
Mat	matuzumab
mut	Mutation
M+	mutation positive (EGFR)
n	number
N.A	not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
Nin	nintedanib
NNT	Number needed to treat
NP	vinorelbine + cisplatin
NR	not reported
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechen (overall response)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PAX	Paclitaxel
PBC	platinum-based doublet chemotherapy
PD	Progressive disease
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PEM	Pemetrexed
Pem	pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PKB	protein kinase B
PKC	protein kinase C
Pla	placebo
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PORT	Post-operative Radiotherapie
PR	Partial response
PS	Performance status
PSA	probabilistic sensitivity analysis
Pts.	patients
QOL	Quality of life
QoL	Lebensqualität (quality of life)
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic studies
RCT	Randomized controlled trial
Ref.	reference
REM	Random effects model
RET	rearranged during transfection
RR	Risk ratio
RR	Relatives Risiko

RT	Radiotherapie
SACT	systemic anticancer therapy
SD	Stable disease; oder: standard deviation
Sel	selumetinib
SR	Systematisches Review
TA	Technology Assessment
TAX	Docetaxel
TC	paclitaxel + carboplatin
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Klassifikationssystem)
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UFT	Tegafur/Uracil
UICC	Union for International Cancer Control
Van	vandetanib
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VNB	Vinorelbin
vs.	versus
w	weeks
WJTOG	Western Japan Thoracic Oncology Group
WHO	World Health Organisation
WT	Wild type

G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2015 [18]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib</p>	<p>GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p>1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Gefitinib oder Erlotinib</p> <p><i>oder</i></p> <p>– Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p><i>oder</i></p> <p>– Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel- Richtlinie)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <p>2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Gefitinib oder Erlotinib</p> <p><i>oder</i></p> <p>– alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Gefitinib oder Erlotinib</p> <p><i>oder</i></p> <p>– Docetaxel oder Pemetrexed</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p>
---	--

	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
<p>G-BA, 2015 [19]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 6.05.2015]: Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.</p> <p>1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel oder Pemetrexed</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive- Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [16]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.11.2015): XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische- Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung cancer</i>, NSCLC).</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <p>– Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p><i>oder</i></p> <p>– Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel- Richtlinie)</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <p>– alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>

<p>G-BA 2016 [17]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Februar 2016):</p> <p>TAGRISSE ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fort geschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).</p> <p>1) Patientennachvorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel- Richtlinie)</p> <p style="text-align: center;"><i>oder gegebenenfalls</i></p> <p>Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.</p> <p>b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [15]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers</p>	<p>Teil A: Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind:</p> <p>[...] Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie</p> <p>1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1</p> <p>a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie</p> <p>b) Behandlungsziel: palliativ</p> <p>c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin - Docetaxel - Erlotinib - Etoposid - Gemcitabin – Ifosfamid - Mitomycin - Paclitaxel - Pemetrexed – Vindesin

	<ul style="list-style-type: none">- Vinorelbin <p>d) Spezielle Patientengruppe: Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)</p> <p>e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen- Monotherapie [...]
--	---

Cochrane Reviews

<p>de Castria TB et al., 2013 [10]. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of carboplatin-based chemotherapy when compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC. To compare quality of life in people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: people with advanced NSCLC</p> <p>Interventionen und Komparatoren: regimens with cisplatin or carboplatin in combination with a third-generation drug (i.e. docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine. • Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel. • Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel. • Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine. • Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan. <p>We included trials comparing these compounds for any number of cycles or treatment schedules.</p> <p>Endpunkte:</p> <p><u>Primär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • One-year survival rate • QoL • Drug toxicities (according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v2.0) <p><u>Sekundär:</u> Objective response rate, classified according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Eisenhauer 2009).</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis 03/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (5017), nur RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias' tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cai 2002	+	?	?	+	?	-
Chen 2006	+	+	?	+	+	-
Ferry 2011	+	+	?	-	+	-
Fossella 2003	+	+	?	+	+	+
Mazzanti 2003	+	+	?	-	+	-
Rosell 2002	+	+	?	+	+	-
Schiller 2002	+	+	?	-	+	+
Sweeney 2001	+	+	?	+	+	-
Yan 2001	+	?	?	+	+	-
Zatloukal 2003	+	+	?	+	+	+

OS: There was no difference between carboplatin based and cisplatin-based chemotherapy in overall survival (hazard ratio (HR) 1.00; 95% confidence interval (CI) 0.51 to 1.97, $I^2=0\%$) and one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98; 95% CI 0.88 to 1.09, $I^2=24\%$).

ORR: Cisplatin had higher response rates when we performed an overall analysis (RR 0.88; 95% CI 0.79 to 0.99, $I^2=3\%$), but trials using paclitaxel or gemcitabine plus a platin in both arms had equivalent response rates (paclitaxel: RR 0.89; 95% CI 0.74 to 1.07, $I^2=0\%$; gemcitabine: RR 0.92; 95% CI 0.73 to 1.16, $I^2=34\%$).

Adverse events: Cisplatin caused more nausea or vomiting, or both (RR 0.46; 95% CI 0.32 to 0.67, $I^2=53\%$) and carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.00; 95% CI 1.37 to 2.91, $I^2=21\%$) and neurotoxicity (RR 1.55; 95% CI 1.06 to 2.27, $I^2=0\%$). There was no difference in the incidence of grade III/IV anaemia (RR 1.06; 95% CI 0.79 to 1.43, $I^2=20\%$), neutropenia (RR 0.96; 95% CI 0.85 to 1.08, $I^2=49\%$), alopecia (RR 1.11; 95% CI 0.73 to 1.68, $I^2=0\%$) or renal toxicity (RR 0.52; 95% CI 0.19 to 1.45, $I^2=3\%$).

QoL: Two trials performed a quality of life analysis; however, they used different methods of measurement so we could not perform a meta-analysis.

4. **Fazit der Autoren:** The initial treatment of people with advanced NSCLC is palliative, and carboplatin can be a treatment option. It has a similar

	<p>effect on survival but a different toxicity profile when compared with cisplatin. Therefore, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile and the person's comorbidities. In addition, when used with either paclitaxel or gemcitabine, the drugs had an equivalent response rate.</p>
--	---

Systematische Reviews

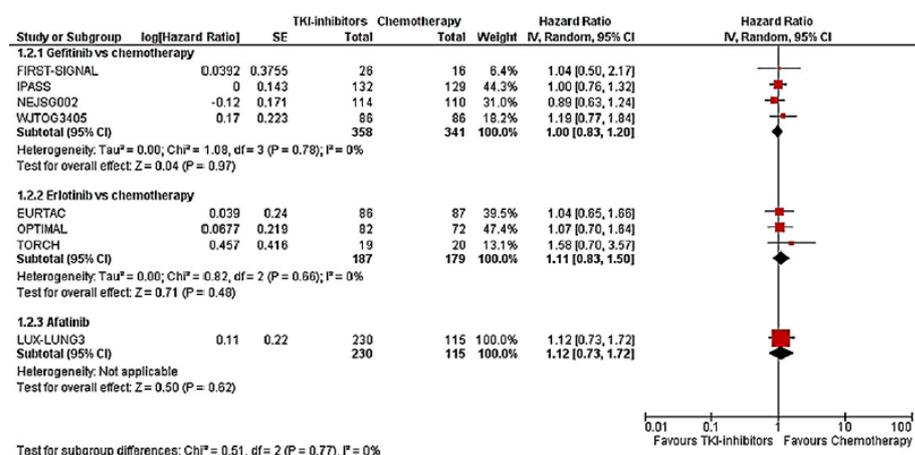
<p>Haspinger ER et al., 2015 [21].</p> <p>Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs?</p> <p>Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Three EGFR tyrosine kinase inhibitors have been compared to standard chemotherapy as up-front treatment in patients with advanced EGFR-positive NSCLC. We performed a systematic review and meta-analysis using indirect comparisons to estimate the risk/benefit associated with each drug.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients of any age and race, with histologically proven NSCLC harboring an activating EGFR-mutation</p> <p>Intervention/Komparator: First line EGFR-TKI compared with standard chemotherapy (platinum-based doublet, at any dosage or number of cycles), generally considered of similar clinical efficacy</p> <p>Endpunkte: Primary: PFS; Secondary: PFS in exon 19 deletion, PFS in L858R mutation, OS, ORR (complete and/or partial and/or stable assessed using RECIST criteria) and treatment related toxic events assessed with the NCI CT Criteria</p> <p>Suchzeitraum: PubMed, Cancer-Lit, Embase-databases and Cochrane-Library were searched for RCTs up to June 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs which involved globally 1774 EGFR-mutated patients</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">WJTOG3405</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">TORCH</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">OPTIMAL</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">NEJSG002</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">LUK-LUNG6</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">LUK-LUNG3</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">IPASS</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">FIRST-SIGNAL</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">EURTAC</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td>Random sequence generation (selection bias)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td>Allocation concealment (selection bias)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td>Blinding of participants and personnel (performance bias)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td>Blinding of outcome assessment (detection bias)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td>Incomplete outcome data (attrition bias)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td>Selective reporting (reporting bias)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: green;"></td> <td style="background-color: red;"></td> <td>Other bias</td> </tr> </tbody> </table> <p>Study characteristics</p>	WJTOG3405	TORCH	OPTIMAL	NEJSG002	LUK-LUNG6	LUK-LUNG3	IPASS	FIRST-SIGNAL	EURTAC											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
WJTOG3405	TORCH	OPTIMAL	NEJSG002	LUK-LUNG6	LUK-LUNG3	IPASS	FIRST-SIGNAL	EURTAC																																																																									
									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																																																																								

Trial	Primary end-point	TKI	Chemotherapy	Patients (TKI/CT)	EGFR + patients (%)	Asiatic patients (%)	Crossover (%) ^a
IPASS Mok, 2009	Progression-free survival	Gefitinib	Carboplatin + paclitaxel	1.217 (609/608)	21.4	99.8	39.5
WJTOG3405 Mitsudomi, 2010	Progression-free survival	Gefitinib	Cisplatin + paclitaxel	177 (88/89)	100	100	59.3
NEJ002 Maemondo, 2010	Progression-free survival	Gefitinib	Carboplatin + paclitaxel	228 (114/114)	100	100	94.6
First-SIGNAL Han, 2012	Overall survival	Gefitinib	Cisplatin + gemcitabine	309 (159/150)	13.6	100	75.0
TORCH Gridelli, 2012	Overall survival	Erlotinib	Cisplatin + gemcitabine	760 (380/380)	5.1	0	60.9
OPTIMAL Zhou, 2011	Progression-free survival	Erlotinib	Carboplatin + gemcitabine	154 (82/72)	100	100	NA
EURTAC Rossell, 2011	Progression-free survival	Erlotinib	Cisplatin/carboplatin + docetaxel/gemcitabine	173 (86/87)	100	0	76.0
LUX-Lung 3 Sequist, 2012	Progression-free survival	Afatinib	Cisplatin + pemetrexed	345 (230/115)	100	100	75.0
LUX-Lung 6 Wu, 2013	Progression-free survival	Afatinib	Cisplatin + gemcitabine	364 (242/122)	100	100	56.0

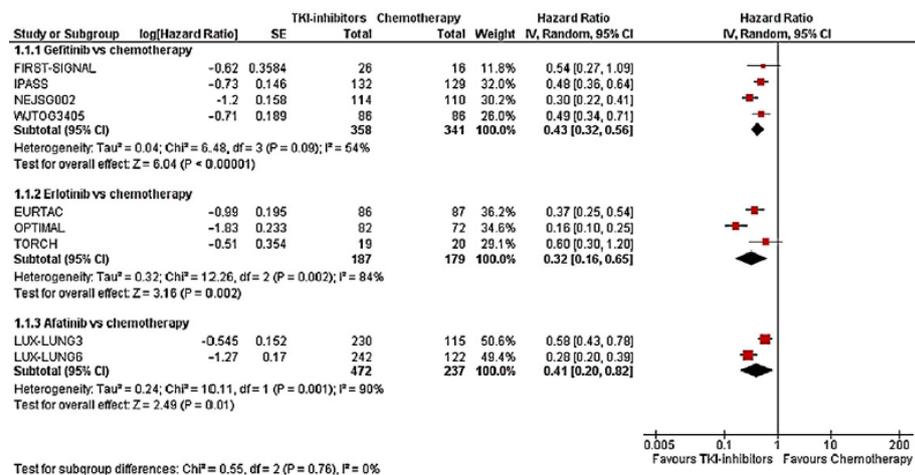
^a Patients who have been treated with crossover from chemotherapy to TKI in second-line.

Direct comparisons

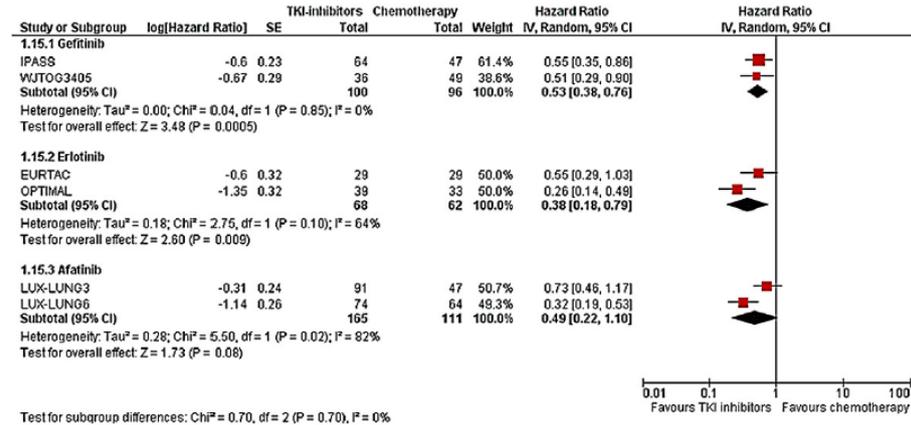
Overall survival



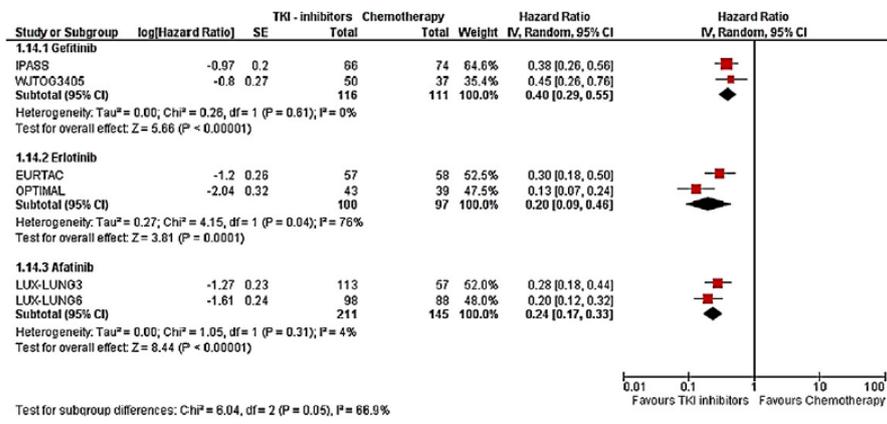
Progressions-free survival



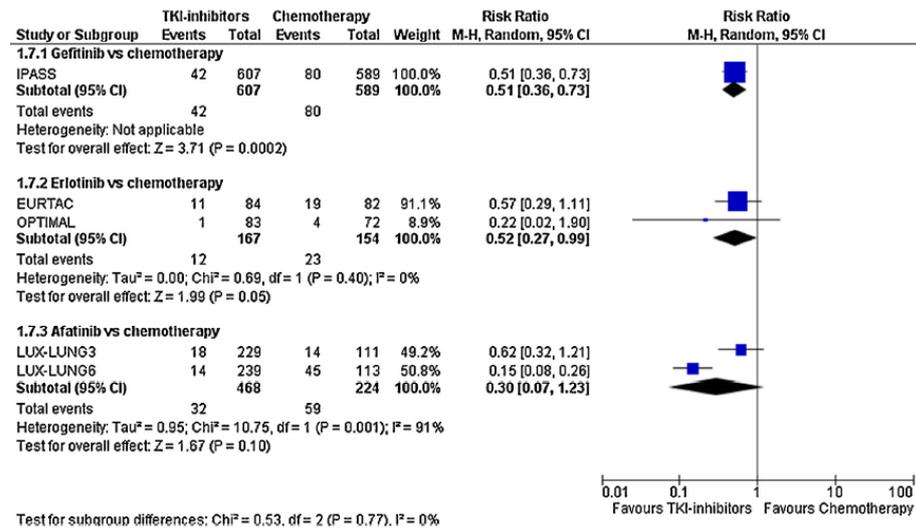
Exon 21



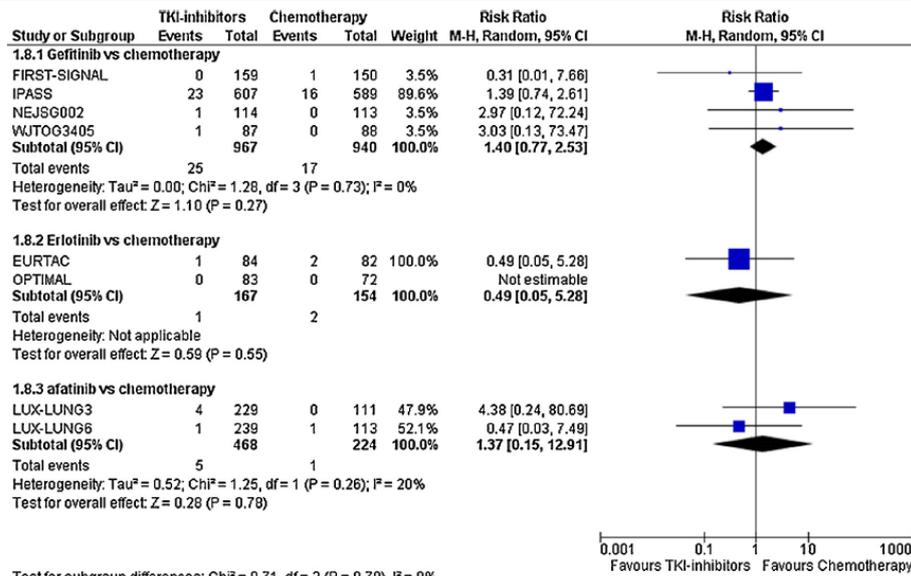
Exon 19



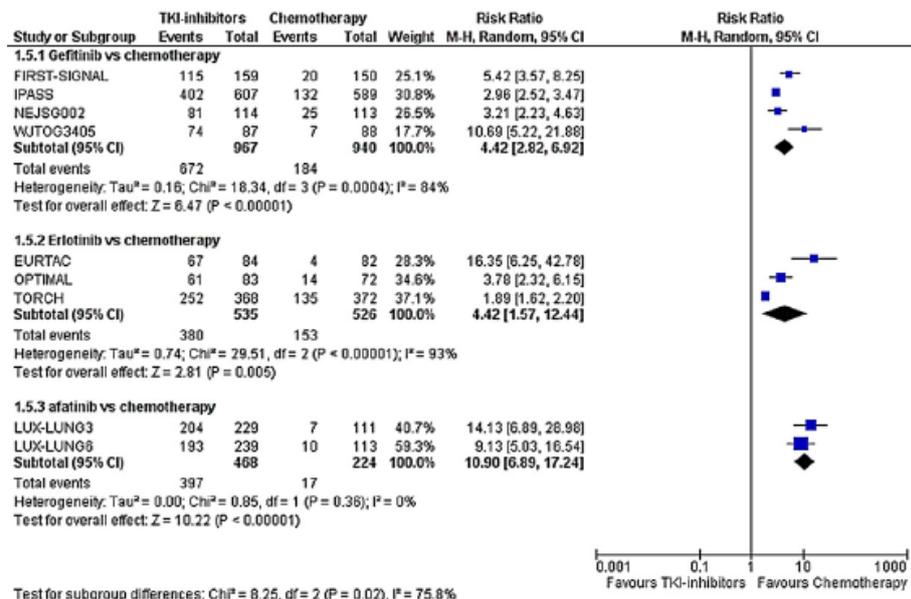
Treatment discontinuation



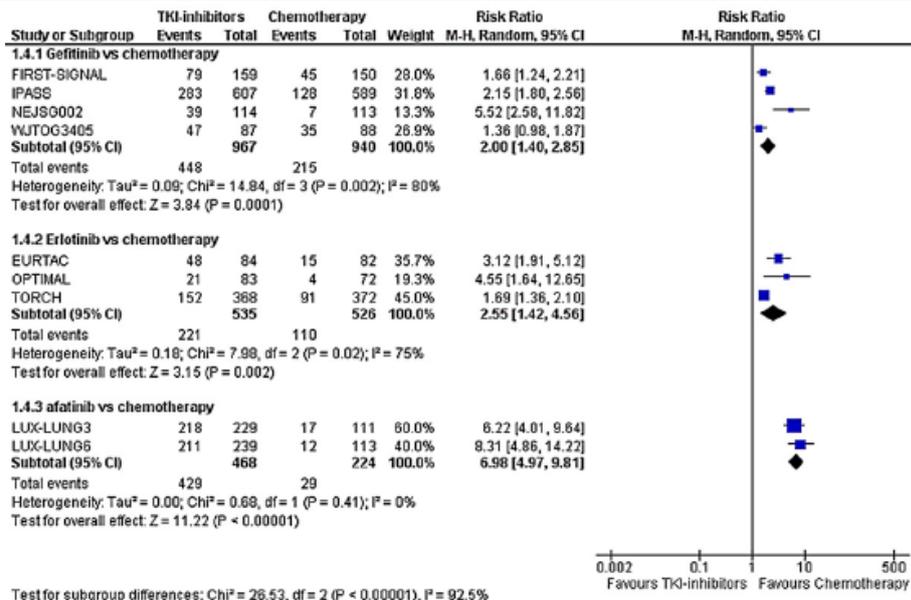
Treatment-related deaths



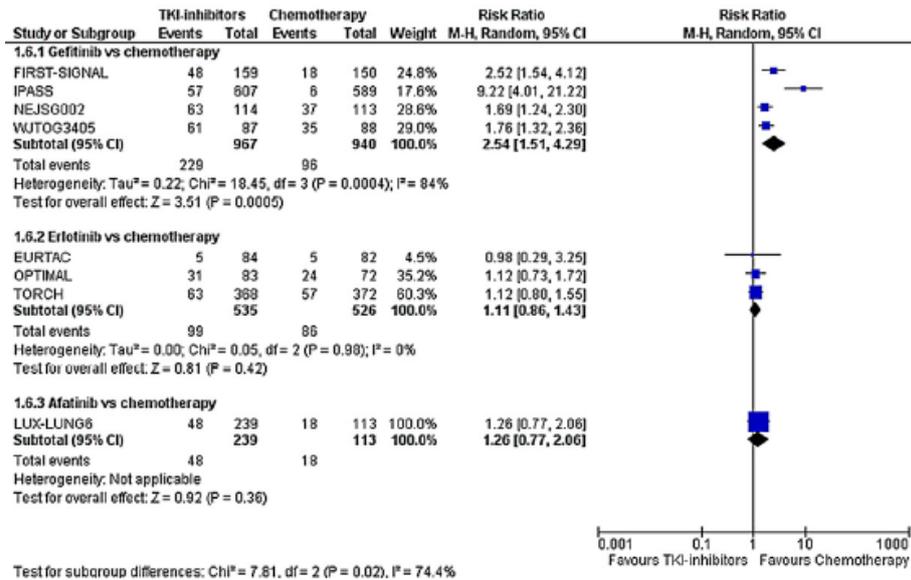
Skin toxicity



Diarrhea

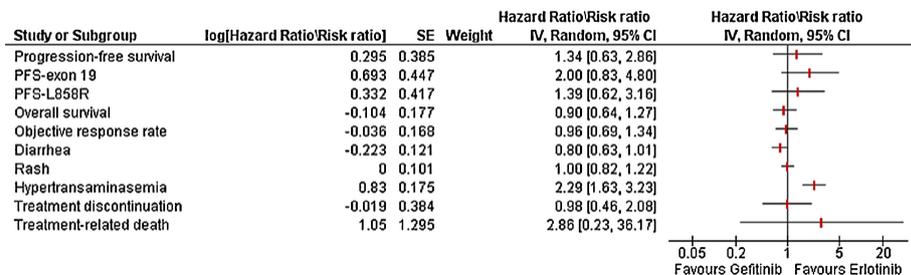


Hypertransaminasemia



Indirect comparisons

gefitinib versus erlotinib



gefitinib versus afatinib

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log[Hazard Ratio/Risk Ratio]</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th>Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progression-free survival</td> <td>0.048</td> <td>0.387</td> <td></td> <td>1.05 [0.49, 2.24]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS-exon 19</td> <td>0.511</td> <td>0.235</td> <td></td> <td>1.67 [1.05, 2.64]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS-L858R</td> <td>0.078</td> <td>0.447</td> <td></td> <td>1.08 [0.45, 2.60]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall survival</td> <td>-0.099</td> <td>0.167</td> <td></td> <td>0.91 [0.65, 1.26]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Objective response rate</td> <td>-0.097</td> <td>0.157</td> <td></td> <td>0.91 [0.67, 1.23]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>-1.25</td> <td>0.187</td> <td></td> <td>0.29 [0.20, 0.41]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>-0.903</td> <td>0.244</td> <td></td> <td>0.41 [0.25, 0.65]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hyperttransaminasemia</td> <td>0.701</td> <td>0.276</td> <td></td> <td>2.02 [1.17, 3.46]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Treatment discontinuation</td> <td>0.531</td> <td>0.273</td> <td></td> <td>1.70 [1.00, 2.90]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Treatment-related death</td> <td>0.022</td> <td>0.136</td> <td></td> <td>1.02 [0.78, 1.33]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>erlotinib versus afatinib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log[Hazard Ratio/Risk Ratio]</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th>Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progression-free survival</td> <td>-0.248</td> <td>0.507</td> <td></td> <td>0.78 [0.29, 2.11]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS-exon 19</td> <td>-0.182</td> <td>0.449</td> <td></td> <td>0.83 [0.35, 2.01]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS-L858R</td> <td>-0.254</td> <td>0.558</td> <td></td> <td>0.78 [0.26, 2.32]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Objective response rate</td> <td>-0.061</td> <td>0.186</td> <td></td> <td>0.94 [0.65, 1.35]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall survival</td> <td>0.094</td> <td>0.204</td> <td></td> <td>1.10 [0.74, 1.64]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hyperttransaminasemia</td> <td>-0.127</td> <td>0.285</td> <td></td> <td>0.88 [0.50, 1.54]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>-1.01</td> <td>0.2</td> <td></td> <td>0.36 [0.25, 0.54]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>-0.903</td> <td>0.245</td> <td></td> <td>0.41 [0.25, 0.66]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Treatment discontinuation</td> <td>0.55</td> <td>0.395</td> <td></td> <td>1.73 [0.80, 3.76]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Treatment-related death</td> <td>-1.03</td> <td>1.637</td> <td></td> <td>0.36 [0.01, 8.83]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio/Risk Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Progression-free survival	0.048	0.387		1.05 [0.49, 2.24]		PFS-exon 19	0.511	0.235		1.67 [1.05, 2.64]		PFS-L858R	0.078	0.447		1.08 [0.45, 2.60]		Overall survival	-0.099	0.167		0.91 [0.65, 1.26]		Objective response rate	-0.097	0.157		0.91 [0.67, 1.23]		Diarrhea	-1.25	0.187		0.29 [0.20, 0.41]		Rash	-0.903	0.244		0.41 [0.25, 0.65]		Hyperttransaminasemia	0.701	0.276		2.02 [1.17, 3.46]		Treatment discontinuation	0.531	0.273		1.70 [1.00, 2.90]		Treatment-related death	0.022	0.136		1.02 [0.78, 1.33]		Study or Subgroup	log[Hazard Ratio/Risk Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Progression-free survival	-0.248	0.507		0.78 [0.29, 2.11]		PFS-exon 19	-0.182	0.449		0.83 [0.35, 2.01]		PFS-L858R	-0.254	0.558		0.78 [0.26, 2.32]		Objective response rate	-0.061	0.186		0.94 [0.65, 1.35]		Overall survival	0.094	0.204		1.10 [0.74, 1.64]		Hyperttransaminasemia	-0.127	0.285		0.88 [0.50, 1.54]		Diarrhea	-1.01	0.2		0.36 [0.25, 0.54]		Rash	-0.903	0.245		0.41 [0.25, 0.66]		Treatment discontinuation	0.55	0.395		1.73 [0.80, 3.76]		Treatment-related death	-1.03	1.637		0.36 [0.01, 8.83]	
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio/Risk Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																																																																
Progression-free survival	0.048	0.387		1.05 [0.49, 2.24]																																																																																																																																	
PFS-exon 19	0.511	0.235		1.67 [1.05, 2.64]																																																																																																																																	
PFS-L858R	0.078	0.447		1.08 [0.45, 2.60]																																																																																																																																	
Overall survival	-0.099	0.167		0.91 [0.65, 1.26]																																																																																																																																	
Objective response rate	-0.097	0.157		0.91 [0.67, 1.23]																																																																																																																																	
Diarrhea	-1.25	0.187		0.29 [0.20, 0.41]																																																																																																																																	
Rash	-0.903	0.244		0.41 [0.25, 0.65]																																																																																																																																	
Hyperttransaminasemia	0.701	0.276		2.02 [1.17, 3.46]																																																																																																																																	
Treatment discontinuation	0.531	0.273		1.70 [1.00, 2.90]																																																																																																																																	
Treatment-related death	0.022	0.136		1.02 [0.78, 1.33]																																																																																																																																	
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio/Risk Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio/Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																																																																
Progression-free survival	-0.248	0.507		0.78 [0.29, 2.11]																																																																																																																																	
PFS-exon 19	-0.182	0.449		0.83 [0.35, 2.01]																																																																																																																																	
PFS-L858R	-0.254	0.558		0.78 [0.26, 2.32]																																																																																																																																	
Objective response rate	-0.061	0.186		0.94 [0.65, 1.35]																																																																																																																																	
Overall survival	0.094	0.204		1.10 [0.74, 1.64]																																																																																																																																	
Hyperttransaminasemia	-0.127	0.285		0.88 [0.50, 1.54]																																																																																																																																	
Diarrhea	-1.01	0.2		0.36 [0.25, 0.54]																																																																																																																																	
Rash	-0.903	0.245		0.41 [0.25, 0.66]																																																																																																																																	
Treatment discontinuation	0.55	0.395		1.73 [0.80, 3.76]																																																																																																																																	
Treatment-related death	-1.03	1.637		0.36 [0.01, 8.83]																																																																																																																																	
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>In conclusion, also after this attempt we are unable to select a drug up-front based on clinical evidence. Furthermore, the real clinical unmet need on how to treat patients after disease progression and how to overcome acquired resistance remains still unsolved and without any approved drugs.</p> <p>For the 10% of EGFR-mutated patients, after nine phase 3 trials we are unable to choose the best drug for first-line treatment. In fact, due to a lack of direct comparisons made in the research carried out so far, prescriptive choice will not presently be based on scientific evidence. Therefore, we believe that “me too” drugs should be accepted by the regulatory agencies only when there is the final proof of greater efficacy or demonstrated less toxicity.</p>																																																																																																																																				
<p>Lee JK et al., 2014 [24].</p> <p>Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors vs Conventional Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) EGFR who were previously treated for non-small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT EGFR.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV); studies were excluded if they only included patients with tumors harboring EGFR mutations</p> <p>Intervention/Komparator: comparing first-generation EGFR TKI (erlotinib or gefitinib) with a conventional chemotherapy agent</p> <p>Endpunkte: Primary: PFS; Secondary: objective response rate, which was defined as the proportion of complete response and partial responses among</p>																																																																																																																																				

all evaluable patients, and overall survival

Suchzeitraum: PubMed, EMBASE, and Cochrane databases from inception to December 16, 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 trials including 5471 patients

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool

3. Ergebnisdarstellung

Study characteristics

Table. Characteristics of the Included Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy

Source	Line of Treatment	Experimental Drugs	Dominant Ethnicity, No. (%)	Age, Median (Range), y	Adeno-carcinoma, No. (%)	EGFR Mutation Analysis	No. of Patients				Follow-up Duration, Median (Range), mo
							TKI Group		Control Group		
							EGFR WT ^a	Total ^b	EGFR WT ^a	Total ^b	
INTEREST, ^{12,27} 2008 and 2010	Second or later	Gefitinib vs Docetaxel	White 1090 (74.4)	61 (20-84)	830 (56.6)	Direct sequencing	106	733	123	733	7.6 (NR)
IPASS, ^{5,28} 2009 and 2011	First	Gefitinib vs paclitaxel + carboplatin	Asian 1214 (99.8)	57 (24-84)	1214 (99.8)	ARMS	91	609	85	608	17.0 (NR)
ML20322, ²⁹ 2012	First	Erlotinib vs vinorelbine (oral)	Asian (100)	77 (70-90)	73 (64.6)	Direct sequencing	21	57	15	56	13.0 (NR)
TITAN, ¹³ 2012	Second	Erlotinib vs docetaxel or pemetrexed	White 362 (85.4)	59 (22-80)	210 (49.5)	Direct sequencing	75	203	74	221	27.9 vs 24.8 ^c (0.0-50.3)
First-SIGNAL, ³⁰ 2012	First	Gefitinib vs gemcitabine + cisplatin	Asian (100)	57 (19-74)	313 (100)	Direct sequencing	27	159	27	154	35.0 (19.3-49.4)
TORCH, ¹⁴ 2012	First	Erlotinib vs docetaxel + cisplatin	Non-Asian 736 (96.8)	62 (27-81)	422 (55.5)	Direct sequencing + fragment analysis + MS	119	380	117	380	24.3 (NR)
KCSG-LU08-01, ³¹ 2012	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	NR (30-78)	141 (100)	Direct sequencing	18	71	20	70	15.9 (NR)
CT/06.05, ³² 2013	Second or third	Erlotinib vs pemetrexed	White (NR)	66 (37-86)	257 ^d (77.4)	Direct sequencing	55 ^e	179	57 ^e	178	29.0 vs 27.3 ^c (NR)
TAILOR, ¹⁵ 2013	Second	Erlotinib vs docetaxel	White 217 (99.1)	67 (35-83)	155 (70.8)	Direct sequencing + fragment analysis	109	112	110	110	33.0 (NR)
DELTA, ³³ 2013	Second or third	Erlotinib vs docetaxel	Asian (NR)	67 (31-85)	207 (68.8)	Highly sensitive PCR-based method ^{4,3}	109	150	90	151	(NR)
CTONG-0806, ³⁴ 2013	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	57 (24-78)	151 (96.2)	Direct sequencing	81	81	76	76	(NR)

Abbreviations: ARMS, amplification-refractory mutation system; EGFR, epidermal growth factor receptor; MS, mass spectrometry; NR, not reported; PCR, polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitors; WT, wild type.

^a Numbers used in the analyses of progression-free survival.

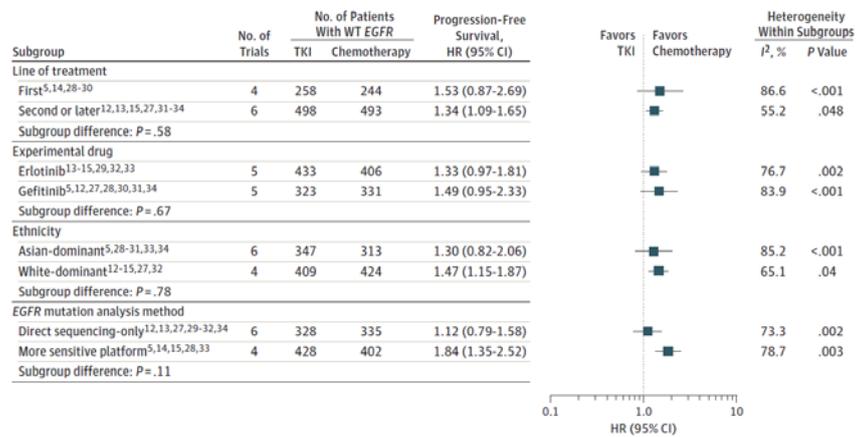
^b Numbers of randomized patients.

^c TKI group vs chemotherapy group.

^d Number of nonsquamous histology (number of adenocarcinoma was not available).

^e Numbers used in the analyses of time to progression.

Subgroup Analyses for Progression-Free Survival According to the Line of Treatment (First vs Second or Later), EGFR TKI Agents, Ethnicity, and EGFR Mutation Analysis Methods for Patients with WT EGFR



The treatment effects were calculated with a random-effects model. EGFR indicates epidermal growth factor receptor; HR, hazard ratio; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Critical appraisal

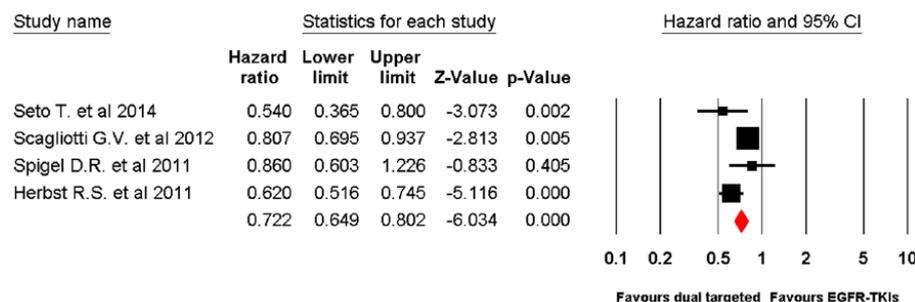
Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding ^a	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other source of bias ^b
INTEREST ^{1,2} 2008 and 2010	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Unclear	Adequate	Adequate	
IPASS ^{3,4} 2009 and 2011	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation) ^c	Inadequate (No independent radiologic review) ^c	Adequate	Adequate	
ML20322 ⁵ 2012	Adequate (Computer random number generator) ^c	Adequate (Central allocation) ^c	Adequate (Independent radiologic review) ^c	Adequate	Unclear	Vinorelbine is a less potent comparator; Included only elderly patients
TITAN ⁶ 2012	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Unclear	Adequate	Adequate	Premature termination, due to slow accrual of patients
First-SIGNAL ⁷ 2012	Adequate (Computer random number generator) ^c	Adequate (Sequentially numbered, sealed envelopes for treatment allocation) ^c	Adequate (Independent radiologic review)	Adequate	Adequate	
TORCH ⁸ 2012	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Unclear	Adequate	Adequate	
KCSG-LU08-01 ⁹ 2012	Adequate (Computer random number generator)	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent radiologic review)	Adequate	Unclear	Premature termination, due to slow accrual of patients; Biased baseline characteristic: patient's median age was lower in the gefitinib arm (58 years versus 64 years).
CT/06.05 ¹⁰ 2013	Adequate (Computer random number generator) ^c	Adequate (Central allocation) ^c	Adequate (Independent radiologic review)	Adequate	Adequate	

	<table border="1"> <tr> <td>TAILOR¹¹ 2013</td> <td>Adequate (Minimization)</td> <td>Adequate (Central allocation)</td> <td>Inadequate (Outcome assessor was not blinded)</td> <td>Adequate</td> <td>Adequate</td> <td></td> </tr> <tr> <td>DELTA¹² 2013</td> <td>Adequate (Minimization)</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Adequate</td> <td>Adequate</td> <td>Data from the abstract and the presentation slides</td> </tr> <tr> <td>CTONG0806¹³ 2013</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Adequate</td> <td>Inadequate (overall survival was a secondary outcome but not reported)</td> <td>Data from the abstract and the poster; Biased baseline characteristic: pemetrexed arm had more never-smokers (57.9% versus 40.7%, <i>P</i> = 0.032).</td> </tr> </table> <p>^a The adequacy of blinding was judged by the blindness of outcome assessment, because the PFS is the primary outcome of this study. ^b Other source of bias was evaluated according to the Cochrane risk of bias assessment tool ("other potential threats to validity" section). ^c These information, which were not written in the published articles, were obtained by personal communication with the corresponding authors of the articles.</p>	TAILOR ¹¹ 2013	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Inadequate (Outcome assessor was not blinded)	Adequate	Adequate		DELTA ¹² 2013	Adequate (Minimization)	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Data from the abstract and the presentation slides	CTONG0806 ¹³ 2013	Unclear	Unclear	Unclear	Adequate	Inadequate (overall survival was a secondary outcome but not reported)	Data from the abstract and the poster; Biased baseline characteristic: pemetrexed arm had more never-smokers (57.9% versus 40.7%, <i>P</i> = 0.032).
TAILOR ¹¹ 2013	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Inadequate (Outcome assessor was not blinded)	Adequate	Adequate																	
DELTA ¹² 2013	Adequate (Minimization)	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Data from the abstract and the presentation slides																
CTONG0806 ¹³ 2013	Unclear	Unclear	Unclear	Adequate	Inadequate (overall survival was a secondary outcome but not reported)	Data from the abstract and the poster; Biased baseline characteristic: pemetrexed arm had more never-smokers (57.9% versus 40.7%, <i>P</i> = 0.032).																
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>In patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR tumors, conventional chemotherapy was associated with improvement in PFS and a higher objective response rate, compared with first-generation EGFR TKI. However, there was no statistically significant difference in terms of overall survival between the 2 treatment groups.</p>																					
<p>Zhang TT et al., 2016 [55].</p> <p>Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The strategy of dual inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways has been extensively investigated in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), but the benefit-to-risk ratio of dual-targeted regimen versus EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) alone is still unclear. We thus perform this meta-analysis to assess the efficacy and safety of this regimen versus EGFR-TKIs alone in those patients.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with pathologically confirmed NSCLC</p> <p>Intervention/Komparator: comparing dual inhibition of VEGF and EGFR pathways versus EGFR-TKIs alone</p> <p>Endpunkte: siehe Ergebnisse</p> <p>Suchzeitraum: Pubmed (data from Jan 2000 to March 2015), Embase (data from Jan 2000 to March 2014) and the Cochrane Library electronic databases</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Studien</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>																					

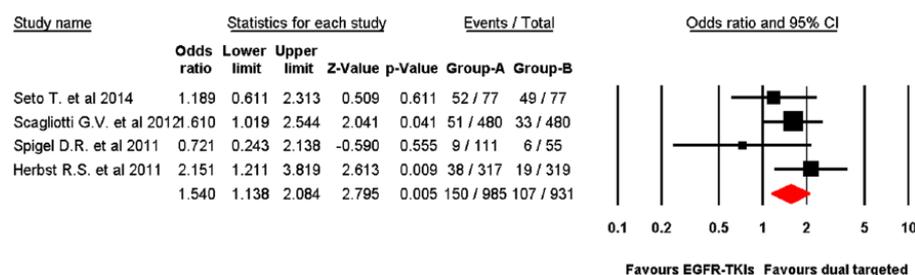
Study characteristics and critical appraisal

References	Total patients	Therapy line	Treatment regimens	Median age, years	Median PFS, months	Median OS	Jadad score
Seto et al. [21]	154	First line	Bevacizumab 5 mg/kg/week + erlotinib 150 mg/day	67	16	NR	5
Scagliotti et al. [22]	960	Second-line	Placebo + erlotinib 150 mg/day	67	9.7	NR	5
			Sunitinib 37.5 mg/day + erlotinib 150 mg/day	61	3.6	9	
Spigel et al. [23]	168	Second-line	Placebo + erlotinib 150 mg/day	61	2	8.5	5
			Sorafenib 400 mg bid + erlotinib 150 mg/day	65	3.38	8	
Herbst et al. [24]	636	Second-line	Placebo + erlotinib 150 mg/day	65	1.94	4.5	3
			Bevacizumab 5 mg/kg/week + erlotinib	65	3.4	9.3	
			Placebo + erlotinib 150 mg/day	64.8	1.7	9.2	

Random-effects model of hazard ratio (95 % confidence interval) of PFS associated with dual targeted therapies versus EGFR-TKIs alone



Fixed-effects model of odds ratio (95 % confidence interval) of ORR associated with dual targeted therapies versus EGFR-TKIs alone



4. Fazit der Autoren:

Our study suggests that dual inhibition of EGFR and VEGF pathways significantly improves PFS and ORR, but it does not translate into survival benefit in unselected NSCLC patients. Prospective clinical trials investigating the role of this regimen in EGFR mutation-positive NSCLC are still warranted.

5. Anmerkungen FBMed

Nur die Primärstudie von Seto et al. hat Erstlinientherapien untersucht.

Sheng J et al., 2015 [43].

The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal

1. Fragestellung

Although epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies (mAbs) have been proved synergistic effect when combined with cytotoxic agents for advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC), the results of relevant clinical trials remain controversial. The purpose of this meta-analysis was to assess the advantage and toxicity profile of chemotherapy plus EGFR-mAbs versus

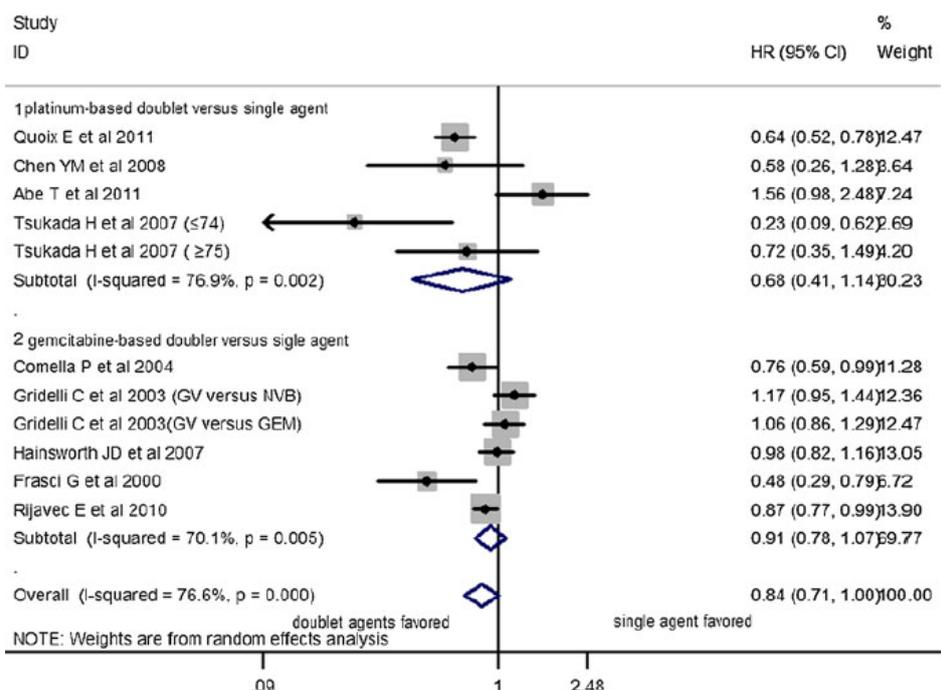
Antibody With Chemotherapy for Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer	<p>chemotherapy alone for patients with NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced NSCLC</p> <p>Intervention/Komparator: EGFR-mAbs (cetuximab, nectinumab, panitumumab, or matuzumab) plus standard chemotherapy as experimental group or the corresponding chemotherapy as parallel control</p> <p>Endpunkte: OS, progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or toxicity profile</p> <p>Suchzeitraum: PubMed, Embase, and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library (between inception to January 1, 2015), as well as the meeting records related to lung cancer from ASCO and ESMO databases (2010 to January 1, 2015)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 Studien, davon eine Studie mit zugelassener Kombination</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>																																																																																				
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Study characteristics</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Author and Year</th> <th>Phase</th> <th>Line</th> <th>Study Arms</th> <th>Number of Patients</th> <th>Caucasian Origin, %</th> <th>Histology</th> <th>Primary Outcome</th> <th>PFS (month)</th> <th>OS (month)</th> <th>ORR, %</th> <th>DCR, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SQUIRE</td> <td>Thatcher 2014</td> <td>III</td> <td>1</td> <td>Necitumumab + GP GP alone</td> <td>545 548</td> <td>84 83</td> <td>Squamous cancer</td> <td>OS</td> <td>5.7 vs 5.5 P=0.02</td> <td>11.5 vs 9.9 P=0.012</td> <td>31 29</td> <td>82 77</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>DCR = disease control rate; EGFR = epidermal growth factor receptor; GP refers to gemtuzumab (1250 or 1000 mg/m² IV, days 1 and 8) plus cisplatin (75 mg/m² IV, day 1) every 3 weeks; GC means gemcitabine plus carboplatin (AUC = 5, IV, day 1) every 3 weeks; NP for cisplatin (80 mg/m², day 1) with vinorelbine (25 mg/m², days 1 and 8) every 3 weeks; NSCLC = nonsmall cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TC means taxane/carboplatin chemotherapy, including paclitaxel (200 or 225 mg/m² IV, day 1) or docetaxel (75 mg/m² IV, day 1) plus carboplatin (AUC = 6, IV, day 1) every 3 weeks; Pen and Doc separately refers to penmetrexed (500 mg/m²) and docetaxel (75 mg/m²) IV, day 1, every 3 weeks; AP means penmetrexed (500 mg/m²) plus cisplatin (75 mg/m²) IV, day 1, every 3 weeks. All of the chemotherapy regimens were limited to 4 to 6 cycles; TTP = time to progression.</small></p> <p>HR and 95% CI for OS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th rowspan="2">log[Hazard Ratio]</th> <th rowspan="2">SE</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Hazard Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">1.1.1 first-line</td> </tr> <tr> <td>Thatcher 2014</td> <td>-0.1778</td> <td>0.0699</td> <td>21.1%</td> <td>0.84</td> <td>[0.73, 0.96]</td> <td>2014</td> </tr> </tbody> </table> <p>HR and 95% CI for PFS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th rowspan="2">log[Hazard Ratio]</th> <th rowspan="2">SE</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Hazard Ratio</th> </tr> <tr> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Thatcher 2014</td> <td>-0.1625</td> <td>0.0707</td> <td>18.1%</td> <td>0.85</td> <td>[0.74, 0.98]</td> </tr> </tbody> </table> <p>OR and 95% CI for ORR</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Experimental</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Odds Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Thatcher 2014</td> <td>169</td> <td>545</td> <td>159</td> <td>548</td> <td>29.3%</td> <td>1.10</td> <td>[0.85, 1.42]</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Author and Year	Phase	Line	Study Arms	Number of Patients	Caucasian Origin, %	Histology	Primary Outcome	PFS (month)	OS (month)	ORR, %	DCR, %	SQUIRE	Thatcher 2014	III	1	Necitumumab + GP GP alone	545 548	84 83	Squamous cancer	OS	5.7 vs 5.5 P=0.02	11.5 vs 9.9 P=0.012	31 29	82 77	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year	IV, Fixed, 95% CI	Year	1.1.1 first-line							Thatcher 2014	-0.1778	0.0699	21.1%	0.84	[0.73, 0.96]	2014	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		IV, Fixed, 95% CI	Year	Thatcher 2014	-0.1625	0.0707	18.1%	0.85	[0.74, 0.98]	Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	Year	Thatcher 2014	169	545	159	548	29.3%	1.10
Study	Author and Year	Phase	Line	Study Arms	Number of Patients	Caucasian Origin, %	Histology	Primary Outcome	PFS (month)	OS (month)	ORR, %	DCR, %																																																																									
SQUIRE	Thatcher 2014	III	1	Necitumumab + GP GP alone	545 548	84 83	Squamous cancer	OS	5.7 vs 5.5 P=0.02	11.5 vs 9.9 P=0.012	31 29	82 77																																																																									
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year																																																																															
				IV, Fixed, 95% CI	Year																																																																																
1.1.1 first-line																																																																																					
Thatcher 2014	-0.1778	0.0699	21.1%	0.84	[0.73, 0.96]	2014																																																																															
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio																																																																																	
				IV, Fixed, 95% CI	Year																																																																																
Thatcher 2014	-0.1625	0.0707	18.1%	0.85	[0.74, 0.98]																																																																																
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio																																																																															
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	Year																																																																														
Thatcher 2014	169	545	159	548	29.3%	1.10	[0.85, 1.42]																																																																														

	<p>OR and 95% CI for DCR</p> <table border="1" data-bbox="421 241 1334 353"> <thead> <tr> <th rowspan="2"><u>Study or Subgroup</u></th> <th colspan="2"><u>Experimental</u></th> <th colspan="2"><u>Control</u></th> <th rowspan="2"><u>Weight</u></th> <th rowspan="2"><u>Odds Ratio</u> <u>M-H, Fixed, 95% CI</u></th> </tr> <tr> <th><u>Events</u></th> <th><u>Total</u></th> <th><u>Events</u></th> <th><u>Total</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Thatcher 2014</td> <td>447</td> <td>545</td> <td>422</td> <td>548</td> <td>24.1%</td> <td>1.36 [1.01, 1.83]</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Study or Subgroup</u>	<u>Experimental</u>		<u>Control</u>		<u>Weight</u>	<u>Odds Ratio</u> <u>M-H, Fixed, 95% CI</u>	<u>Events</u>	<u>Total</u>	<u>Events</u>	<u>Total</u>	Thatcher 2014	447	545	422	548	24.1%	1.36 [1.01, 1.83]
<u>Study or Subgroup</u>	<u>Experimental</u>		<u>Control</u>		<u>Weight</u>	<u>Odds Ratio</u> <u>M-H, Fixed, 95% CI</u>													
	<u>Events</u>	<u>Total</u>	<u>Events</u>	<u>Total</u>															
Thatcher 2014	447	545	422	548	24.1%	1.36 [1.01, 1.83]													
<p>Qi WX et al., 2012 [39].</p> <p>Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Siehe auch Xu CA et al., 2013 [51].</p>	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>The addition of EGFR-mAbs to chemotherapy provided superior clinical benefit along with acceptable toxicities to patients with advanced NSCLC, especially those harboring squamous cancer and treatment-naive. Further validation in front-line investigation, proper selection of the potential benefit population by tumor histology, and development of prognostic biomarkers are warranted for future research and clinical application of EGFR-mAbs.</p> <hr/> <p>1. Fragestellung</p> <p>to perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials that compared the efficacy of doublet versus single third-generation cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: elderly (older than 65 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer. First-line</p> <p>Interventionen: doublet cytotoxic agents</p> <p>Komparator: single third-generation cytotoxic agent</p> <p>Endpunkte: OS, TTP, ORR, Toxicity</p> <p>Suchzeitraum: 1980-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n= 2 510)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Between-study heterogeneity was estimated using the ν^2-based Q statistic. Heterogeneity was considered statistically significant when $p_{\text{heterogeneity}} < 0.05$ or $I^2 > 50\%$. If heterogeneity existed, data were analyzed using a random-effects model. In the absence of heterogeneity, a fixed-effects model was used.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>There was no placebo-controlled double-blinded trial. Alle Studien wurden mit Jadad 2-3 bewertet. Kein Publikationsbias</p>																		

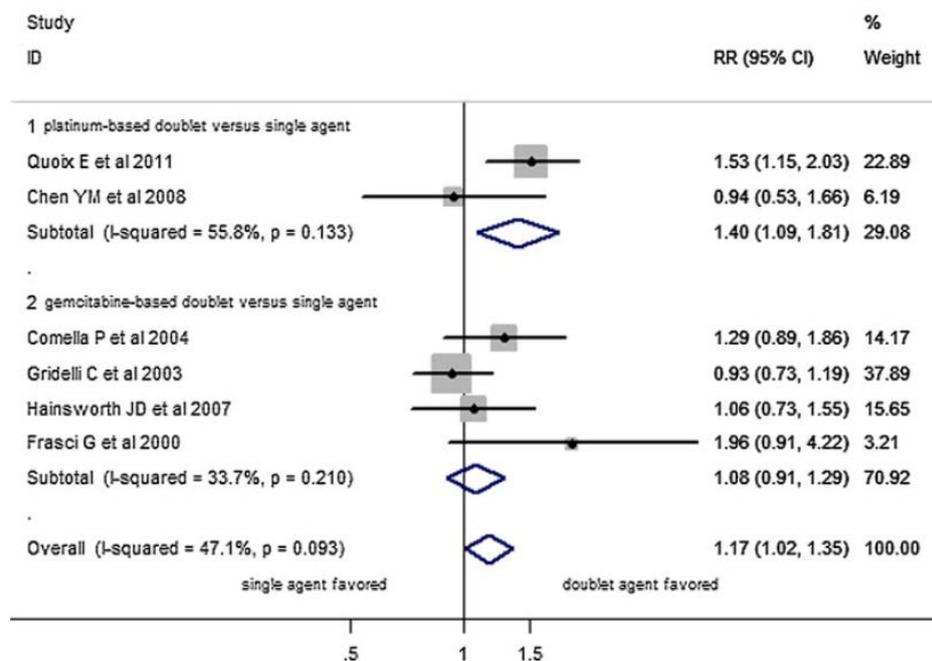
References	Years	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients
Quoix et al. [18] (IFCT-0501)	2011	≥70	CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m ² , d1,8,15 iv q.4.w.	225
			NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w. or GEM 1,150 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w.	226
Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 22.5 mg/m ² iv, d1,8 + DDP 50 mg/m ² iv d1 q.3.w.	34
			NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w.	31
Comella et al. [20]	2004	≥70 or poor performance status	GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w.	68
			GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + PTX 80 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	65
			GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	68
			PTX 100 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	63
Gridelli et al. [7] (MILES)	2003	≥70	GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	232
			GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	233
			GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	232
			NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	233
Hainsworth et al. [21]	2007	>65 or poor performance status	GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 + TXT 30 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	174
			TXT 36 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	171
Frasci et al. [22]	2000	≥70	GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	60
			NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	60
Rijavec et al. [23]	2010	≥70	TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	36
Karampeazis et al. [24]	2010	≥70	TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	33
			TXT 30 mg/m ² iv, d1,8 + GEM 900 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	49
Tsukada et al. [25]	2007	≥70	GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	47
			TXT 20 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	63
Abe et al. [26]	2011	≥70	TXT 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	63
			TXT 20 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	139
			TXT 60 mg/m ² iv, d1 q.3.w.	137

Mortalität (9 Studien)

- no statistically significant difference, HR of 0.84 (95% CI = 0.71–1.00, p = 0.053, I²=76.6%)
- we did a subgroup analysis based on chemotherapy regimens and found that OS was not significantly improved by platinum-based doublet (HR = 0.68, 95 % CI = 0.41–1.14, p = 0.143) or by gemcitabine-based doublet (HR = 0.91, 95 % CI = 0.78–1.07, p = 0.26)
- Stat. signifikanter Vorteil für Kombinationstherapie vs. Monotherapie für 1-Jahres Überleben (RR = 1.17, 95 % CI = 1.02–1.35, p = 0.03; I²=47,7)



Comparison of OS between doublet therapy and single third-generation agent



Comparison of 1-year SR between doublet therapy and single third-generation agent

TTP (3 trials):

statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR = 0.76, 95 % CI = 0.60–0.96, p=0,022, I²=72.2%).

ORR (10 trials):

statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.54, 95 % CI = 1.36–1.73, p = 0.0001, I²=0)

Toxizität

More incidences of grade 3 or 4 anemia, thrombocytopenia, and neurotoxicity were observed with doublet therapy. With respect to the risk of grade 3 or 4 neutropenia and nonhematologic toxicities such as diarrhea, fatigue, nausea, and vomiting, equivalent frequencies were found between the two groups

4. Fazit der Autoren:

Our meta-analysis showed that doublet therapy was superior to single-agent therapy as first-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC in terms of OS, TTP, ORR, and 1-year SR, but more hematologic toxicities and neurotoxicity were observed with doublet therapy. Due to significant heterogeneity between randomized trials, we performed a subgroup analysis based on different chemotherapy regimens. Similar results were found in platinum-based doublet therapy, although the OS benefit with doublet therapy was not significant. Furthermore, gemcitabine-based doublet significantly increased ORR compared with single agent, but it did not translate into an increase in survival benefit.

	<p>Platinum-based doublet therapy might be considered as first-line treatment for older patients to improve efficacy, but the optimal drug dosage and treatment schedule should be investigated in future prospective clinical trials.</p> <p>Gemcitabine-based doublet therapy could be considered for elderly patients who were not suitable for platinum-based chemotherapy due to its tendency to improve OS and 1-year SR.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Alle in Xu et al. untersuchten Studien sind auch in Qi et al. enthalten. Zusätzlich wurden drei weitere Studien bei Qi et al. betrachtet. Die Gründe für diesen Unterschied sind nicht transparent. Die Ergebnisse der Reviews sind vergleichbar</p>																																																												
<p>Lima AB et al., 2011 [27].</p> <p>Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>As the results of clinical trials were not completely consistent, and none of them was large enough to accurately interpret the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy, the aim of this meta-analysis was to evaluate and to quantify the effectiveness and safety of bevacizumab in patients with advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Advanced NSCLC</p> <p>Intervention: Chemotherapy with bevacizumab</p> <p>Komparator: Chemotherapy without bevacizumab</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, RR, Toxizität</p> <p>Suchzeitraum: Bis 12/2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (2252); nur RCTs with a parallel design</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Details regarding the main methodological dimensions empirically linked to bias as described by Deeks and colleagues were extracted, and the methodological quality of each selected trial were assessed.</p> <p>Publication bias: Egger's test</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: I^2</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1. Methodological details potentially related to bias.</p> <table border="1" data-bbox="432 1713 1372 1915"> <thead> <tr> <th>Authors</th> <th>Year</th> <th>Phase</th> <th>Blindness</th> <th>Withdrawn description</th> <th>Alpha error</th> <th>Beta error</th> <th>ITT sr/analysis</th> <th>Multicenter</th> <th>Sponsor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Johnson et al</td> <td>2004</td> <td>II</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Industry</td> </tr> <tr> <td>Sandler et al</td> <td>2006</td> <td>III</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Industry</td> </tr> <tr> <td>Herbst et al</td> <td>2007</td> <td>II</td> <td>Unclear</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Industry</td> </tr> <tr> <td>Reck et al</td> <td>2009</td> <td>III</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Industry</td> </tr> <tr> <td>Nishio et al</td> <td>2009</td> <td>II</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No report</td> </tr> </tbody> </table>	Authors	Year	Phase	Blindness	Withdrawn description	Alpha error	Beta error	ITT sr/analysis	Multicenter	Sponsor	Johnson et al	2004	II	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Industry	Sandler et al	2006	III	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Industry	Herbst et al	2007	II	Unclear	Yes	No	No	Yes	Yes	Industry	Reck et al	2009	III	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Industry	Nishio et al	2009	II	No	Yes	No	No	No	Yes	No report
Authors	Year	Phase	Blindness	Withdrawn description	Alpha error	Beta error	ITT sr/analysis	Multicenter	Sponsor																																																				
Johnson et al	2004	II	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Industry																																																				
Sandler et al	2006	III	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Industry																																																				
Herbst et al	2007	II	Unclear	Yes	No	No	Yes	Yes	Industry																																																				
Reck et al	2009	III	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Industry																																																				
Nishio et al	2009	II	No	Yes	No	No	No	Yes	No report																																																				

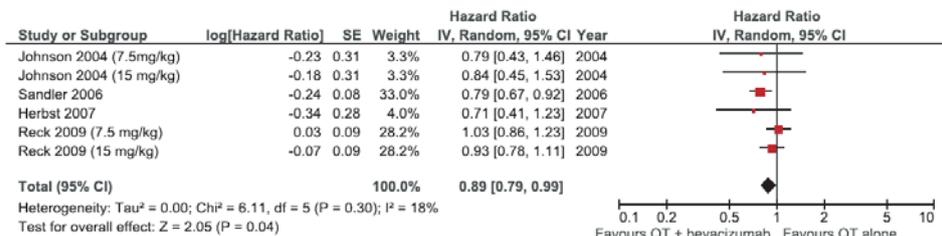
Table 2. Description of interventions and patients included.

Author/year	Study/arm	Patients enrolled	Setting	Primary endpoint	ECOG 0, 1(%)	Histology	Maintenance of bevacizumab (maximum cycles)
Johnson 2004	TP	32	1 st line	PFS	93.7	NSCLC	Yes (18)
	TP+Bev (7.5)	32			96.8		
	TP+Bev (15)	35			88.5		
Sandler 2006	TP	444	1 st line	OS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)
	TP+Bev (15)	434			100		
Herbst 2007 *	D or P	41	2 nd line	PFS	97.6	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)
	D or P+Bev (15)	40			100		
Reck 2009	GP	347	1 st line	PFS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)
	GP+Bev (7.5)	345			100		
	GP+Bev (15)	351			100		
Nishio 2009	TP	59	1 st line	PFS	NR	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)
	TP+Bev (15)	121					

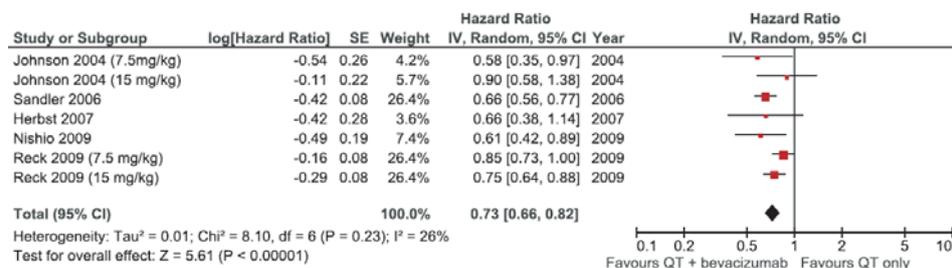
OS:

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in a significant longer OS (HR 0.89; 95% CI 0.79 to 0.99; p = 0.04; I²=18%)

Evaluating only trials studying first-line therapy, the meta-analysis showed similar results, however without statistical significance [HR 0.90 (0.79–1.01), p=0.08].



PFS: addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in longer PFS (HR 0.73; 95% CI 0.66 to 0.82; p,0.00001; I²=26%)



ORR: addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in higher response rates (OR 2.34; 95% CI 1.89 to 2.89; p,0.00001). high heterogeneity between trials (I² =53%; p =0.06)

Toxicity

Some of the more clinically relevant grade 3/4 AEs increased by the addition of bevacizumab to chemotherapy were hypertension [OR, 5.51 (3.17–9.55), p,0.00001], bleeding events [OR 3.16 (1.82–5.48); p,0.0001] and febrile neutropenia [OR 2.12 (1.19–3.81), p = 0.01].

	<p>Most important, there was a significant increase in deaths related to treatment associated with the addition of bevacizumab [OR 1.82 (1.04–3.18), p = 0.04] (Figure 6). Most of the deaths in the bevacizumab group were related to bleeding events, neutropenia complications and thromboembolic events.</p> <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>The main finding of the present meta-analysis is the homogeneous OS improvement provided by the addition of bevacizumab to chemotherapy when compared to chemotherapy alone in the advanced NSCLC setting, with an 11% reduction in risk of death, but with an estimated absolute benefit of less than 1 month in median survival.</p> <p>The addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with advanced NSCLC prolongs OS, PFS and RR. Considering the toxicities added, and the small absolute benefits found, bevacizumab plus platinum-based chemotherapy can be considered an option in selected patients with advanced NSCLC. However, risks and benefits should be discussed with patients before decision making.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Eine Studie (Herbst et al.) mit Patienten in der Zweitlinie. Sonst alle Studien in der Erstlinie</p>
<p>Pilkington G, et al., 2015 [38].</p> <p>A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer</p> <p><u>Siehe auch:</u> Brown et al., 2013 [6].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our aim was to evaluate the clinical effectiveness of chemotherapy treatments currently licensed in Europe and recommended by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p>Intervention: first-line chemotherapy treatments. treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE</p> <p>Komparator: first-line chemotherapy treatments. treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, time to progression (TTP)</p> <p>Suchzeitraum:2001-2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: All RCTs were assessed for methodological quality using criteria based on the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in healthcare</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Statistical heterogeneity was assessed by considering the χ^2 test for heterogeneity with a 10% level of significance, and the I2 statistic with a value of 50% representing moderate heterogeneity</p>

3. Ergebnisdarstellung

All trials reported the number of patients randomised, however only six RCT were assessed as adequately randomised with adequate concealment of allocation. All trials reported eligibility criteria; 20 trials reported detailed information about baseline comparability and three trials partially reported information about baseline comparability, but only five trials achieved baseline comparability. Seven trials were reported as 'open'. Blinding of participants, investigators or outcome assessors was not reported in 16 studies.

Overall, the quality of the included RCTs was poor—few trials fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials.

Baselinecharakteristika

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Kelly 2001[24]	VNB+CIS	202	61	67	11	89	NR	NR
	PAX+CARB	206	62	70	12	88	NR	NR
Scagliotti 2002[9]	GEM+CIS	205	63	81	19	81	33	67
	PAX+CARB	204	62	76	18	82	32	48
	VNB+CIS	203	63	78	19	81	27	73
Schiller 2002[34]	PAX+CIS	303	62	64	11	89	NR	NR
	GEM+CIS	301	64	62	14	86	NR	NR
	DOC+CIS	304	63	63	14	86	NR	NR
	PAX+CARB	299	63	62	14	86	NR	NR

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Fossella 2003[10]	DOC+CIS	408	61	72	33	67	32	44
	DOC+CARB	406	59	72	33	67	33	42
	VNB+CIS	404	61	75	33	67	35	41
Gebbia 2003[25]	VNB+CIS	140	63	76	46	54	52	34
	GEM+CIS	138	60	78	46	54	52	31
Gridelli 2003*[8]	GEM+CIS or VNB+CIS	126	62	81	20	80	34	42
	VNB+CIS	126						
Smit 2003[11]	PAX+CIS	159	57	60	18	82	19	40
	GEM+CIS	160	57	71	21	79	26	46
Chen 2004[19]	PAX+CIS	70	64.9 (mean)	80	27	66	14	66
	VNB+CIS	70	64.8 (mean)	66	23	67	23	56

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Douillard 2005[20]	DOC+CIS	119	58	83	0	100	33	41
	VNB+CIS	120	57	81	0	100	32	47
Martoni 2005[26]	VNB+CIS	146	62	76	32	66	29	52
	GEM+CIS	146	63	81	36	56	28	54

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Thomas 2006[21]	GEM+CARB	51	60	82	12	86	35	57
	VNB+CIS	49	56	84	4	96	51	35
Chen 2007[22]	VNB+CIS	48	64.9	73	17	83	17	69
	DOC+CIS	46	60.2	57	20	80	26	54
Helbekkmo 2007[27]	VNB +CARB	222	67	59	30	70	27	50
	GEM+CARB	222	67	64	28	72	24	47
Langer 2007[23]	PAX+CARB	54	65	74	9	79	18	51
	GEM+CIS	49	67	59	18	73	21	45
Ohe 2007[28]	PAX+CARB	150	63	68	19	81	21	72
	GEM+CIS	151	61	69	21	79	20	74
	VNB+CIS	150	61	70	18	82	20	75

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Chang 2008[35]	GEM+CIS	39	62.4	71	26	74	24	65
	VNB+CIS	44	61.6	64	36	64	33	62
Scagliotti 2008[4]	PEM+CIS	862	61.1	70	24	76	28	51
	GEM+CIS	863	61	70	24	76	27	48
Gronberg 2009[29]	PEM+CARB	225	64	56	29	71	26	50
	GEM+CARB	221	66	59	28	72	23	50
Mok 2009[5]and Fukuoka 2011[36]	GEF	609	57	21	25	75	NR	95
	PAX+CARB	608	57	21	24	76	NR	97
Tan 2009[30]	VNB+CIS	194	59.4	73	19	81	34	42
	DOC+CIS	196	62.1	76	15	85	34	39

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Maemondo 2010[31]	GEF	115	63.9 (mean)	37	13	77	3	90
	PAX+CARB	115	62.6 (mean)	36	18	74	2	96
Mitsudomi 2010[32]	GEF	88	64	31	12	48	1	97
	DOC+CIS	89	64	30	10	48	0	98
Treat 2010[33]	GEM+CARB	379	64.1	58	10	90	18	NR
	PAX+CARB	379	64.1	61	11	89	16	NR

CARB=carboplatin; CIS=cisplatin; DOC=docetaxel; GEF=gefitinib; GEM=gemcitabine; PAX=paclitaxel; PEM=pemetrexed; VNB=vinorelbine, NR=not reported

NSCLC population with squamous disease

OS (18 RCTs):

- ranged from 6.2 to 15.4 months
- no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments
- direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for gemcitabine+platinum (MA: HR 1.08, 95% CI 0.98 to 1.20) and for docetaxel+platinum (MA: HR 0.89, 95% CI 0.78 to 1.00; MTC-1: HR 0.92, 95% CI 0.81 to 1.03) compared with vinorelbine+platinum, although this advantage is not statistically significant.
- One trial demonstrated significantly favourable survival estimates in a comparison between two regimens. In this study, patients in the docetaxel+cisplatin arm had a longer median OS compared to those in the vinorelbine+cisplatin arm.

Median PFS/TTP (18 RCTs):

- no evidence of any significant difference in PFS between the third-generation chemotherapy comparators.
- Two trials demonstrated differences in PFS/TTP between regimens; in one trial patients treated with gemcitabine+cisplatin had a significantly longer median PFS than those on paclitaxel+cisplatin, while in the other trial it was demonstrated that patients treated with vinorelbine+cisplatin had a significantly longer median PFS than patients treated with paclitaxel+cisplatin.

NSCLC population with non-squamous disease

OS (2RCTs)

- ranged from 7.5 to 11.8
- For patients with non-squamous disease, there is evidence that pemetrexed+platinum increases OS compared with gemcitabine+platinum (MA: HR 0.85, 95% CI 0.73 to 1.00; MTC-1: HR 0.85, 95% CI 0.74 to 0.98).
- There is no evidence to conclude that there is any statistically significant

difference between any of the other chemotherapy treatments in terms of increasing OS for patients with nonsquamous disease.

- The MTC analysis shows a statistically significant difference between paclitaxel+platinum and docetaxel+platinum (HR 0.79, 95% CI 0.66 to 0.93), but the results of MA were not statistically significant.
- One trial demonstrated a statistically significant difference in outcomes in patients with non-squamous disease who received pemetrexed+cisplatin compared with those receiving gemcitabine+cisplatin. Another trial did not show any significant difference in OS when comparing pemetrexed+carboplatin with gemcitabine+carboplatin.

Table 1 MA and MTC results, NSCLC population with squamous disease

Reference treatment vs comparator	Number of data points (trials with head-to-head comparison)	Number of patients in reference treatment/comparator	Number of events (deaths) in reference treatment/comparator	MA HR (95% CI) N=18	MTC HR (95% CI) N=18
Overall survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 9 21 25-28 35}	8	1075/1077	842/860	1.08 (0.98 to 1.20)	1.09 (0.99 to 1.19)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 11 23 28 33 34}	6	1245/1344	1053/1186	1.03 (0.94 to 1.13)	1.05 (0.96 to 1.15)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	301/304	262/271	1.06 (0.89 to 1.28)	1.00 (0.88 to 1.13)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 19 24 28}	4	625/630	496/481	0.98 (0.83 to 1.16)	0.96 (0.86 to 1.08)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{10 20 22 30}	4	766/1175	607/920	0.89 (0.78 to 1.00)	0.92 (0.81 to 1.03)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	602/304	538/271	0.98 (0.76 to 1.27)	0.95 (0.82 to 1.10)
Progression-free survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 26}	2	269/269	312*	1.09 (0.87 to 1.38)	1.06 (0.81 to 1.39)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{23 34}	2	350/656	142/304†	1.17 (1.00 to 1.36)	1.23 (0.94 to 1.62)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	301/304	105/114	1.15 (0.96 to 1.37)	1.08 (0.79 to 1.45)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ¹⁹	1	70/70	7/14†	1.52 (1.06 to 2.17)	1.16 (0.87 to 1.61)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{20 22}	2	168/165	92/86	0.92 (0.74 to 1.16)	1.02 (0.78 to 1.36)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	602/304	130/263†	0.97 (0.75 to 1.24)	0.88 (0.62 to 1.21)
Time to tumour progression					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{9 21 25 35}	4	433/436	911/821	1.03 (0.90 to 1.18)	1.02 (0.83 to 1.25)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 11 33}	3	744/742	417/423†	1.01 (0.90 to 1.13)	1.21 (0.73 to 1.99)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.98 (0.62 to 1.52)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ¹⁹	1	203/204	341/371	0.90 (0.64 to 1.28)†	0.99 (0.77 to 1.28)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ¹⁰	1	404/406	861/88†	0.96 (0.70 to 1.31)†	0.96 (0.65 to 1.43)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.98 (0.6 to 1.55)

*In one trial PFS events were reported for both arms.

†Includes progressive disease (PD) only as PFS/TTP event (PD or death) not reported.

‡Direct evidence.

Bold text indicates statistically significant results.

DOC, docetaxel; GEM, gemcitabine; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

Table 2 MA and MTC results, NSCLC population with non-squamous disease

Reference treatment vs comparator	Number of data points (trials with head-to-head comparison)	Number of patients in reference treatment/comparator	Number of deaths in reference treatment/comparator	MA HR (95% CI) N=20	MTC HR (95% CI) N=20
Overall survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 9 25-28 35 21}	8	1075/1077	842/860	1.08 (0.98 to 1.20)	1.08 (0.99 to 1.18)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 11 23 28 33 34}	6	1245/1344	1053/1186	1.03 (0.94 to 1.13)	1.06 (0.97 to 1.16)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	301/304	262/271	1.06 (0.89 to 1.28)	0.99 (0.87 to 1.13)
GEM+PLAT vs PEM+PLAT ^{4 29}	2	1084/1087	755/772	0.85 (0.73 to 1.00)	0.85 (0.74 to 0.98)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 19 24 28}	4	625/630	496/481	0.98 (0.83 to 1.16)	0.92 (0.68 to 1.24)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{10 20 22 30}	4	766/1175	607/920	0.89 (0.78 to 1.00)	0.98 (0.87 to 1.09)
VNB+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.92 (0.82 to 1.03)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	602/304	538/271	0.98 (0.76 to 1.27)	0.79 (0.66 to 0.93)
PAX+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.85 (0.63 to 1.16)
DOC+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.94 (0.81 to 1.09)
Progression-free survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 26}	2	269/269	312*	1.09 (0.87 to 1.38)	1.06 (0.78 to 1.66)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{23 34}	2	350/651	142/304†	1.17 (1.00 to 1.36)	1.23 (0.77 to 1.65)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	301/304	105/114	1.15 (0.96 to 1.37)	1.08 (0.7 to 1.61)
GEM+PLAT vs PEM+PLAT ⁴	1	1084/1087	NR	0.90 (0.79 to 1.02)	0.90 (0.53 to 1.52)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ¹⁹	1	70/70	7/14†	1.52 (1.06 to 2.17)	1.16 (0.6 to 1.65)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{20 22}	2	168/165	92/86	0.92 (0.74 to 1.16)	1.02 (0.61 to 1.44)
VNB+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.85 (0.42 to 1.51)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	602/304	130/263†	0.97 (0.75 to 1.24)	0.88 (0.59 to 1.52)
PAX+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.73 (0.42 to 1.53)
DOC+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.83 (0.43 to 1.65)

*Number of events are for both arms.

†Includes progressive disease (PD) only as PFS event (PD or death) not reported.

Bold text indicates statistically significant results.

DOC, docetaxel; GEM, gemcitabine; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PFS, progression-free survival; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

Table 4 Top 10 adverse events by chemotherapy regimen

DOC+PLAT	GEM+PLAT	PAX+PLAT	PEM+PLAT	VNB+PLAT	GEF
Neutropenia 71.4%	Granulocytopenia 48.8%	Neutropenia 62.5%	Granulocytopenia 37.9%	Neutropenia 68.3%	Aminotransferase elevation 33.8%
Leucopenia 43.5%	Asthenia 40.3%	Leucopenia 31.9%	Blood transfusions 26.9%	Leucopenia 47.2%	Appetite loss 5.3%
Weakness 16.0%	Neutropenia 36.4%	Weakness 14.5%	Infection 16.4%	Oedema 24.0%	Rash/acne 3.3%
Pneumonitis 11.5%	Thrombocytopenia 34.6%	Cancer pain 13.2%	Neutropenia 15.1%	Anaemia 19.3%	Toxic deaths 3.1%
Anaemia 11.2%	Anorexia 27.0%	Nausea 10.3%	Alopecia 11.9%	Phlebitis 15.7%	Diarrhoea 3.1%
Asthenia 10.2%	Leucopenia 20.1%	Anaemia 10.0%	Leucopenia 8.2%	Nausea/Vomiting 11.5%	Neutropenia 2.8%
Nausea 9.9%	Transfusion 18.5%	Lethargy 9.4%	Thrombocytopenia 8.1%	Vomiting 10.3%	Pneumonitis 2.6%
Vomiting 9.8%	Alopecia 17.2%	Thrombocytopenia 8.3%	Anaemia 7.0%	Nausea 9.9%	Fatigue 2.5%
Cancer pain 8.4%	Weakness 17.0%	Neuropathy 7.9%	Fatigue 6.7%	Asthenia 9.4%	Infection 1.8%
Infection 7.5%	Anaemia 16.5%	Vomiting 7.4%	Nausea 6.2%	Pain 8.3%	Anaemia 1.6%

DOC, docetaxel; GEF, gefitinib; GEM, gemcitabine; PAX, paclitaxel; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

4. Fazit der Autoren:

The results of the review highlight that from a clinical perspective, when examining data from patients with NSCLC, it is often difficult to distinguish between approved treatments in relation to their clinical effectiveness and so the decision about which drug to use will be based on clinicians' judgement and experience. This review highlights the fact that research in this area is now predominantly focussed on histological subpopulations of NSCLC as well as molecular profiling within the NSCLC population. Eighteen out of 23 included trials investigated the treatment of any patient with NSCLC; only recently have trials included and/or reported their results using subpopulations. Recruitment into NSCLC trials will continue to change dramatically over the coming years when further subpopulations are taken into consideration and targeted agents are introduced.

5. Hinweise durch FB Med

Der NICE Bericht von Brown et al. ist die Langversion zu Pilkington et al. 2015

Zhang et al., 2014 [54].
 Antiangiogenic Agents Combined with Chemotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Overall and Histology Subgroup-Specific Meta-Analysis

1. Fragestellung
 This study investigated the overall and histology subtype-specific results of antiangiogenic agents combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).
2. Methodik

Population: advanced NSCLC patients
Intervention / Komparator: antiangiogenic agents plus chemotherapy with chemotherapy alone for first-line treatment
Endpunkte: survival endpoints in terms of tumor response rate, PFS, and overall survival (OS); toxicity endpoints in terms of grade 3/4 hematologic laboratory abnormalities and grade 3/4 general non-hematologic toxicities.
Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche aber Zeitraum nicht angegeben.
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 randomized controlled trials comprising 5,451 patients were included

Table 1. Characteristics of the included trials

Study	Antiangiogenic agents	Target	Dosage	Regimen	Number of patients	Median age, years	Disease stage	ECOG PS	Region	Non-squamous, %	Follow-up time, months
Sandler et al. [16]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	417	NA	IIIB/IV	0-1	North/South America	100	19
Reck et al. (AVAIL) [17]	bevacizumab	VEGFR-1	7.5 mg/kg	bevacizumab + CCG	433	NA	IIIB/IV	0-1	worldwide	100	33
Niho et al. (JO19907) [18]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	CCG + placebo	347	59	IIIB/IV	0-1	Japan	100	34
Johnson et al. [9]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	121	61	IIIB/IV	0-1	North America	100	57.8
Zhou et al. (BEYOND) [19]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	59	NA	-	0-1	China	100	-
Han et al. [20]	endostar	neovascular endothelial cells	7.5 mg/m ² /d	CP + placebo	138	NA	IIIB/IV	0-2	China	100	38
Goss et al. (BR24) [14]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	CP + placebo	61	49	IIIB/IV	0-1	worldwide	77	24
Dy et al. (N0528) [21]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	CP + placebo	126	60	IIIB/IV	0-1	North America	81	51
Scagliotti et al. (MONET1) [22]	motesanib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, Kit	125 mg/d	CP + placebo	125	58	IIIB/IV	0-1	Europe, East Asia	74	41
Scagliotti et al. [15]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR- β , Flt-3, c-Kit	400 mg bid	CP + placebo	58	65	IIIB/IV	0-1	North America	84.5	20
Wang et al. [23]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR- β , Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CCG	29	64	IIIB/IV	0-1	China	72.4	40
Paz-Ares et al. [24]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR- β , Flt-3, c-Kit	400 mg bid	CCG + placebo	541	60	IIIB/IV	0-1	Europe, Asia	100	38
Heymach et al. [25]	vandetanib	VEGFR-2,3, EGFR, RET	300 mg/d	CCG + placebo	549	60	IIIB/IV	0-1	Europe, North America, South Africa	100	32
				vandetanib + CP	464	62	IIIB/IV	0-1		80	
				CP + placebo	462	63	IIIB/IV	0-1		71	

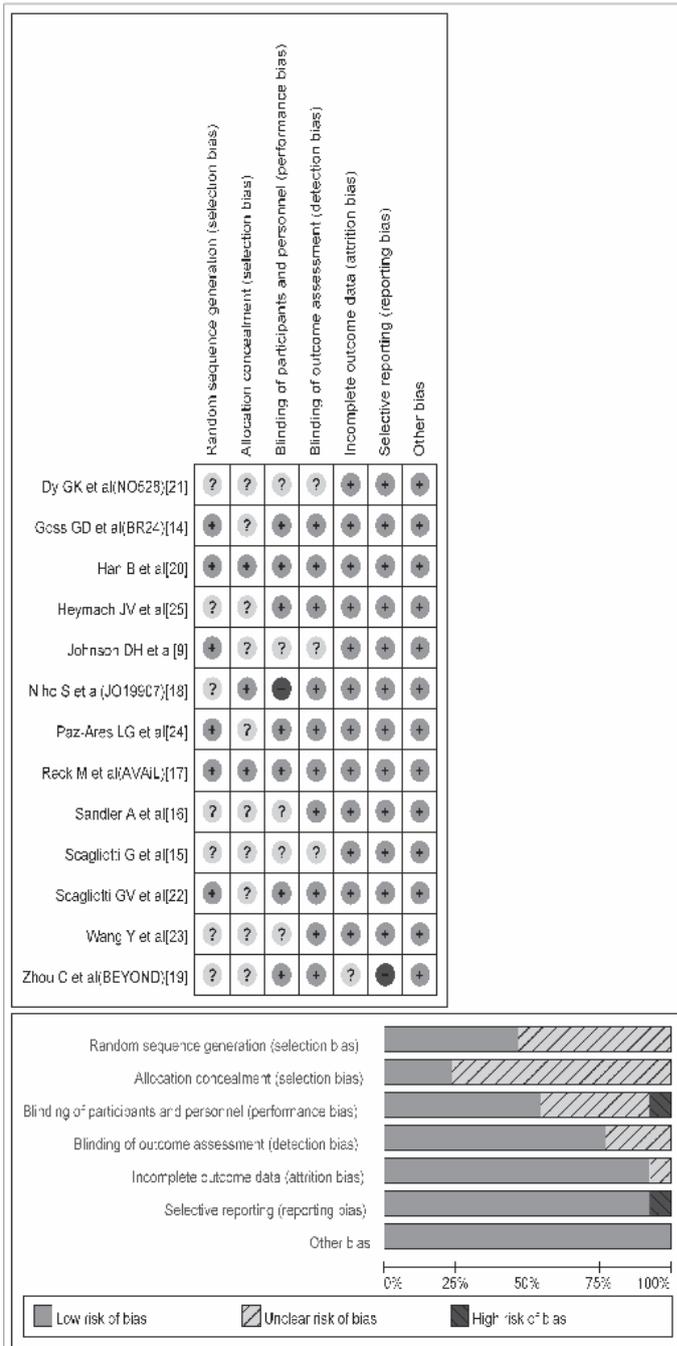
VEGFR = Vascular endothelial growth factor receptor, PDGFR = platelet-derived growth factor receptor, FGFR = fibroblast growth factor receptor, EGFR = epidermal growth factor receptor, bid = twice daily, CP = carboplatin and paclitaxel, CG = carboplatin and gemcitabine, CCG = cisplatin and gemcitabine, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, NA = not available, PS = performance status.

Qualitätsbewertung der Studien: The risk of bias in each trial was assessed according to Cochrane methodology, considering randomization, allocation concealment, blinding, completeness of follow-up, selective reporting, and other biases. A forest plot demonstrating the risks of bias was generated by Review Manager.

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: In general, the overall methodological quality of the included studies was good. All the included trials applied randomization, but 7 of them did not describe the method of the sequence generation process for randomization. 10

trials did not report adequate concealment of the allocation of outcome assessments, which might bring selective bias in these trials. Of the 13 included studies, 7 studies applied the method of blinding, 5 did not mention blinding, and 1 was an open-label study. Without double-blinding, high performance bias may appear. Most of the trials mentioned the missing of outcome data; however, the reasons and the proportions of the missing data were unlikely to be related to the true outcomes of the survival and adverse effects. 1 trial did not report the prespecified primary outcome in the present publication, which may produce reporting biases.



- The meta-analysis showed a higher response rate (risk ratio (RR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.53–0.74) and a significantly prolonged PFS (hazard

	<p>ratio (HR) 0.75, 95% CI 0.66–0.85) and OS (HR 0.92, 95% CI 0.86–0.98) in the groups combining antiangiogenic agents with chemotherapy versus the chemotherapy alone groups.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the histology subgroup analysis, treatment with antiangiogenic agents plus chemotherapy significantly improved the RR, PFS, and OS as compared with the chemotherapy groups in patients with nonsquamous NSCLC, but not in those with squamous NSCLC. • The risk of grade 3/4 thrombocytopenia, hypertension, bleeding, proteinuria, rash, diarrhea, fatigue, headache, anorexia, and febrile neutropenia was significantly increased in the antiangiogenic agent combination groups as compared with the chemotherapy groups <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>Our findings demonstrated that the use of antiangiogenic agents in addition to chemotherapy is a valid option for the first-line treatment of advanced NSCLC, but only in the nonsquamous-cell carcinoma population. However, future clinical studies are still needed to further analyze the efficiency of antiangiogenic agent-based therapies according to subgroups of nonsquamous-histology NSCLC, namely the large-cell and adenocarcinoma histology subgroups. Moreover, biomarkers for selecting patients more suitable for the treatment with antiangiogenic agents also need to be identified in the future.</p>
<p>Yan et al., 2015 [52].</p> <p>The Efficacy of synchronous Combination of Chemotherapy and EGFR TKIs for the First-Line Treatment of NSCLC: A Systematic Analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic review was conducted to compare the efficacy and safety of the synchronous combination of these two treatments with EGFR TKIs or chemotherapy alone in advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: NSCLC patients</p> <p>Intervention/Komparator: combination of EGFR TKIs and chemotherapy by synchronous mode vs. EGFR TKIs or chemotherapy alone as the first-line treatment</p> <p>Endpunkte: OS or PFS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 6 randomized controlled trials (RCTs) including 4675 patients were enrolled in the systematic review</p> <p>Five studies compared combination therapy with chemotherapy alone, and two studies compared combination therapy with EGFR TKI monotherapy, and one study compared the efficacy between the three groups. In the six studies, the chemotherapy regimens included gemcitabine/ cisplatin, paclitaxel/carboplatin, and gemcitabine alone, whereas the EGFR TKIs applied in the six studies were gefitinib and erlotinib.</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of the inclusive RCTs was evaluated according to the Cochrane Handbook</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> The meta-analysis demonstrated that the synchronous combination group of chemotherapy and EGFR TKIs did not reach satisfactory results; there was no significant difference in overall survival (OS), time to progression (TTP) and objective response rate (ORR), compared with monotherapy (OS: HR = 1.05, 95%CI = 0.98–1.12; TTP: HR = 0.94, 95%CI = 0.89–1.00; ORR: RR = 1.07, 95%CI = 0.98–1.17), and no significant difference in OS and progression-free survival (PFS), compared with EGFR TKIs alone (OS: HR = 1.10, 95% CI = 0.83–1.46; PFS: HR = 0.86, 95% CI = 0.67–1.10). The patients who received synchronous combined therapy presented with increased incidences of grade 3/4 anemia (RR = 1.40, 95% CI = 1.10–1.79) and rash (RR = 7.43, 95% CI = 4.56–12.09), compared with chemotherapy, grade 3/4 anemia (RR = 6.71, 95% CI = 1.25–35.93) and fatigue (RR = 9.60, 95% CI = 2.28–40.86) compared with EGFR TKI monotherapy compared with chemotherapy, grade 3/4 anemia (RR = 6.71, 95% CI = 1.25–35.93) and fatigue (RR = 9.60, 95% CI = 2.28–40.86) compared with EGFR TKI monotherapy
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>The synchronous combination of chemotherapy and TKIs is not superior to chemotherapy or EGFR TKIs alone for the first-line treatment of NSCLC.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>the studies did not report the data of patients with EGFR mutations, EGFR wild-type, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.</p>
<p>Xiao et al., 2016 [50]. Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) through a trial-level meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: chemotherapy-naïve advanced nonsquamous NSCLC patients</p> <p>Intervention/ Komparator: Trials that investigating PPC or comparing efficacy of PPC with other platinum-based doublet chemotherapy</p> <p>Endpunkte: ORR, PFS; OS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2015</p>

<p>meta-analysis</p>	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 2,551 patients with advanced nonsquamous NSCLC from 10 trials</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Mittels Jadad scale.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: Four of the included trials did not mention the blinding of allocation clearly in the randomization process and thus had Jadad scores of 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall, a total of 1,565 patients with advanced nonsquamous NSCLC receiving PPC and 986 with other platinum-based doublet chemotherapy were included; the pooled median PFS and OS were 5.7 and 16.05 months, respectively. • A total of 680 patients from seven trials receiving PPC as first-line chemotherapy were included for ORR analysis. The pooled overall response rate was 37.8% (95% CI: 31.7%–44.3%). There was significant heterogeneity between the trials ($I^2=56.9%$, $P=0.031$), and the pooled overall response was performed using a random-effects model. • All of the four RCTs reported OS data. The pooled results demonstrated that PPC significantly improved OS in comparison with other platinum-based doublet chemotherapy treatments (0.86, 95% CI: 0.77–0.97, $P=0.01$) using a fixed-effects model ($I^2=0%$, $P=0.65$). • Two of four RCTs reported PFS data. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that PPC tends to improve PFS by giving HR 0.90(not significant), compared with other platinum-based doublet chemotherapy in advanced nonsquamous NSCLC patients. There was no significant heterogeneity between trials ($I^2=0%$, $P=0.95$), and the pooled HR for PFS was performed by using fixed-effects model.
	<p>5. Fazit der Autoren:</p> <p>In conclusion, pemetrexed plus platinum doublet regimen is an efficacious treatment for advanced nonsquamous NSCLC patients. Our findings support the use of pemetrexed plus platinum doublet regimens as first-line treatment in advanced nonsquamous NSCLC patients because of its potential survival benefits. Further investigation of this regimen as first-line treatment in nonsquamous NSCLC patients is still warranted.</p>
<p>Zhou JG et al. 2015 [57].</p> <p>Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to assess the potential of erlotinib plus platinum based chemotherapy relative to platinum-based chemotherapy alone for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC</p> <p>Intervention: erlotinib plus platinum-based chemotherapy</p> <p>Komparator: platinum-based chemotherapy alone</p>

alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Endpunkte: OS, ORR, PFS

Suchzeitraum: 2000-2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias. Mittlere bis gute Qualität.

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien:

b

	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
D.H.L 2013	+	+	+	+	+	?	?
E.B 2013	+	+	+	+	?	+	?
F.C 2010	+	+	+	+	+	?	?
R.S.H 2005	+	+	+	+	?	?	?
T.E.S 2011	+	+	+	+	?	+	?
T.S.K.M 2009	+	+	+	+	+	?	+
U.G 2007	+	+	+	+	+	?	?
Y.L.W 2013	+	+	+	+	+	+	+

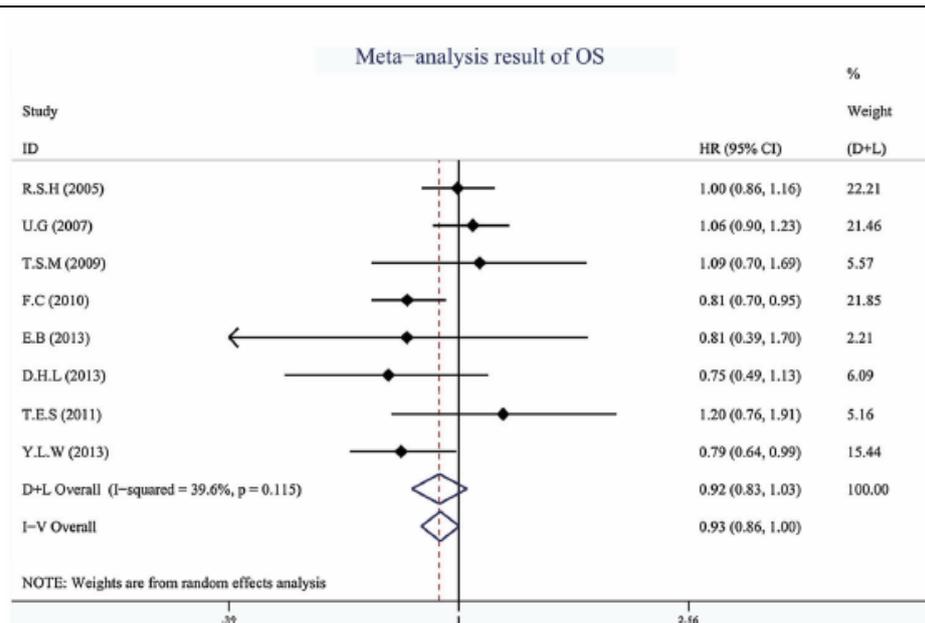
Table 1 Main characteristics of the studies

References	Phase	Line of treat	Intervention regimen	Control regimen	Participants	Median age (years)	Stage IIB (n, %)	PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
Herbst et al. [26]	III	I	Erl 150 mg/day plus Car AUC = 6 D1 and Pac 200 mg/m ² D1	Car AUC = 6 D1 and Pac 200 mg/m ² D1, 6 cycle	180/164	62.6/62.7	84 (46.7)/96 (58.5)	NG	0.99 (0.86–1.16)
Gatzemeier et al. [25]	III	NG	Erl 150 mg/day plus (Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and Cis 80 mg/m ² D1)*6 cycles	Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and Cis 80 mg/m ² D1)*6 cycles	579/580	61/60	242 (41.8)/225 (38.8)	0.98 (0.86–1.11)	1.06 (0.90–1.23)
Mok et al. [24]	II	I	Erl 150 mg/day plus (Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and either Cis75 mg/m ² D1 or Car AUC = 5, D1)	Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and either Cis75 mg/m ² D1 or Car AUC = 5, D1)	57.5/57	76/78	13 (17.1)/16 (20.5)	0.71 (0.62–0.82)	1.09 (0.70–1.69)
Cappuzzo et al. [23]	III	I	Erl 150 mg/day plus select one of seven standard chemotherapy regimens	Cis75 mg/m ² D1 or Car AUC = 5, D1	438/451	60/60	116 (26.5)/109 (24.2)	NG	0.81 (0.70–0.95)
Boutisikou et al. [21]	III	NG	Erl 150 mg/day plus (Doc 100 mg/m ² and Car AUC = 5.5 q28d*4	Doc 100 mg/m ² and Car AUC = 5.5 q28d*4	52/61	62.5/65	13 (25.0)/10 (16.4)	NG	0.81 (0.39–1.70)
Lee et al. [20]	II	2	Erl 150 mg/day plus Pem 500 mg/m ² D1 q21d	Pem 500 mg/m ² D1 q21d	78/80	55.8/55.9	6 (7.7)/11 (13.8)	0.58 (0.39–0.85)	0.75 (0.49–1.13)
Stinchcombe et al. [22]	II	I	Erl 150 mg/day plus Gem 1,200 mg/m ² D1,8 q21d	Gem 1,200 mg/m ² D1,8 q21d	51/44	78/74	10 (19.6)/11 (25.0)	0.87 (0.60–1.27)	1.20 (0.76–1.91)
Wu et al. [3]	III	I	Erl 150 mg/day plus Gem 1,250 mg/m ² D1,8, six cycles and Car AUC = 5 or Cis 75 mg/m ² , D1	Gem 1,250 mg/m ² , d1,8, six cycles and Car AUC = 5 or Cis 75 mg/m ² , D1	226/255	59/57.3	21 (9.3)/24 (10.7)	0.57 (0.47–0.69)	0.79 (0.64–0.99)

E: erlotinib, G: gemcitabine, D: docetaxel, P: pralatrexate, C: carboplatin, V: vinorelbine, Ci: cisplatin, Pa: paclitaxel, P: pemetrexed, NG: not given, OSR: one-year survival rates, ORR: objective response rate

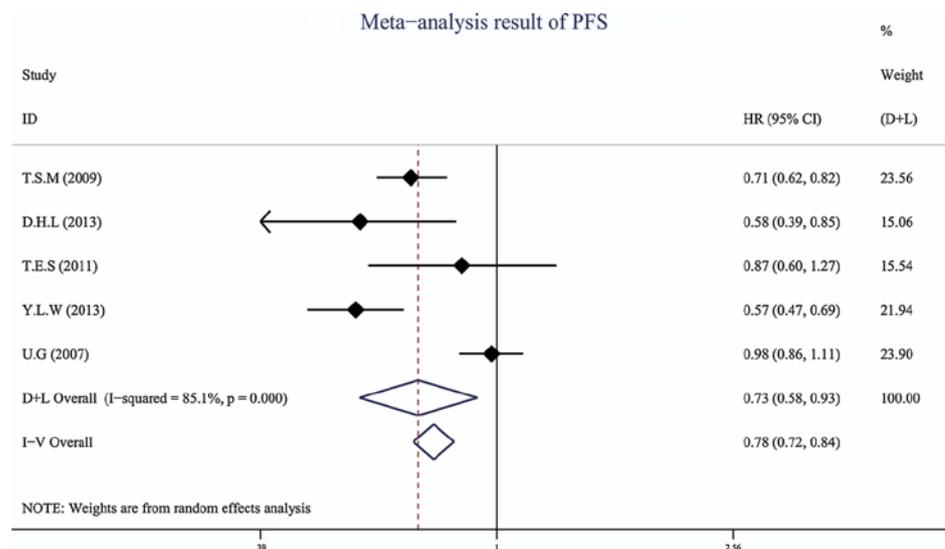
Overall survival:

A total of eight RCTs regarding OS were incorporated into this meta-analysis. The heterogeneity test indicated that a fixed effect model could be selected ($I^2 = 39.6\%$, $P = 0.115$). The pooled results showed that there was no significant difference between the two groups (HR 0.93; 95 % CI 0.86, 1.00; $P = 0.170$)



PFS:

The heterogeneity test indicated that a random effect model could be selected ($I^2 = 85.1\%$, $P < 0.0001$). The meta-analysis showed that the pooled HR was 0.73 (95% CI = 0.58, 0.93), $P = 0.009$ and without statistical significance was identified in terms of the erlotinib platinum-based chemotherapy regimen relative to the platinum-based chemotherapy alone

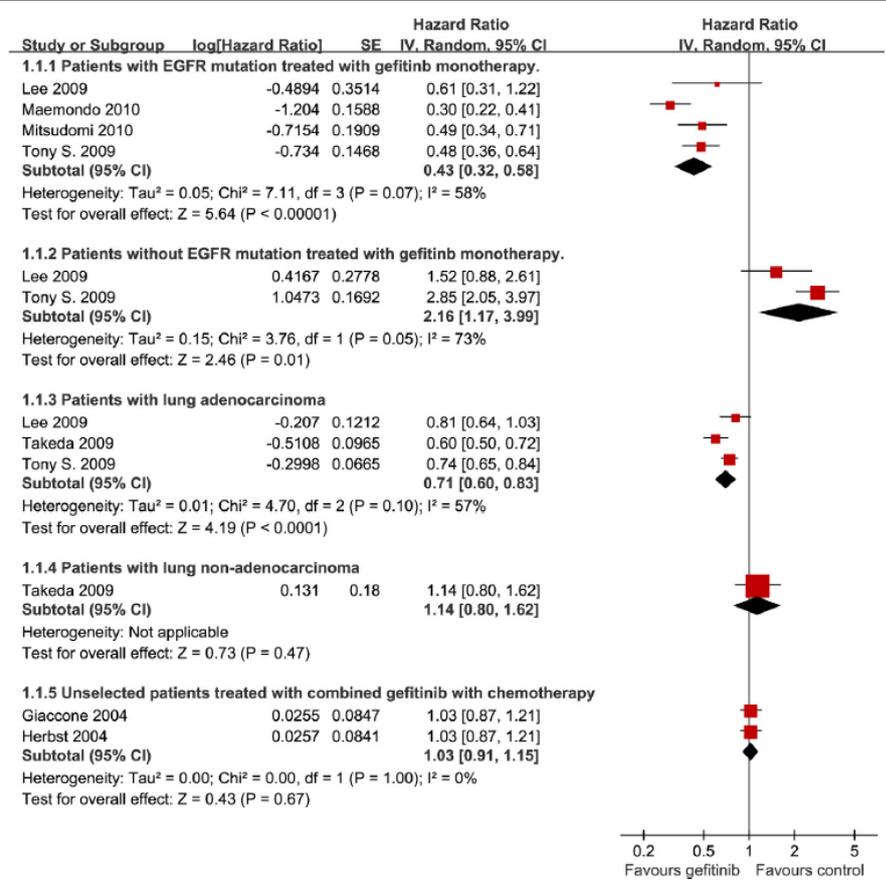


4.

Fazit der Autoren: In summary, the current available evidence suggests that erlotinib lacks the potential to improve OS. PFS and objective response rate could be improved by using erlotinib plus chemotherapy in patients with advanced NSCLC. Finally, smoking status and histological type are important evaluation factors that should be considered for evaluating clinical therapy and prognosis.

This is a systematic review and meta-analysis to further evaluate the efficacy of erlotinib plus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC. The present systematic review and meta-analysis suggested that erlotinib combined with

	platinum-based chemotherapy was beneficial for advanced NSCLC patient with EGFR mutation compared with platinum-based chemotherapy alone regime.																																																																																																																																																																																																																													
<p>Wang F et al., 2012 [48].</p> <p>Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer, we carried out a meta-analysis of randomized controlled trials.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, patients with known EGFR mutation status Intervention: gefitinib therapy as first-line treatment Komparator: conventional therapy Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 01/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt): 7 (4656) Qualitätsbewertung der Studien: criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomisation, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses, (5) final analysis reported. Each criterion was rated as yes, no or unclear.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Characteristics of included studies</p> <table border="1" data-bbox="422 1041 1404 1579"> <thead> <tr> <th rowspan="2">References</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">Gender (%)</th> <th rowspan="2">Age (year)</th> <th rowspan="2">Therapy regimen</th> <th rowspan="2">Patient selection*</th> <th rowspan="2">Publication status</th> <th rowspan="2">Follow-up period</th> <th rowspan="2">Ethnicity</th> </tr> <tr> <th>Male</th> <th>Female</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="11">Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy</td> </tr> <tr> <td>[14]</td> <td>E</td> <td>115</td> <td>36.8</td> <td>63.2</td> <td>63.9 ± 7.7</td> <td>G</td> <td>Yes</td> <td>Published</td> <td>527 days</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>115</td> <td>36.0</td> <td>64.0</td> <td>62.6 ± 8.9</td> <td>PC ≥ 3 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>[11]</td> <td>E</td> <td>86</td> <td>31.4</td> <td>68.6</td> <td>64 (34–74)</td> <td>G</td> <td>Yes</td> <td>Published</td> <td>81 days</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>86</td> <td>30.2</td> <td>69.8</td> <td>64 (41–75)</td> <td>CD × (3–6) cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>[16]</td> <td>E</td> <td>609</td> <td>20.5</td> <td>79.5</td> <td>57 (24–84)</td> <td>G</td> <td>Yes</td> <td>Published</td> <td>5.6 months</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>608</td> <td>20.9</td> <td>79.1</td> <td>57 (25–84)</td> <td>PC × 6 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>[15]</td> <td>E</td> <td>159</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>G</td> <td>Yes</td> <td>Abstract</td> <td>–</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>150</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>GC × 9 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Gefitinib combined with systemic chemotherapy</td> </tr> <tr> <td>[10]</td> <td>E₁</td> <td>365</td> <td>72.1</td> <td>27.9</td> <td>61 (31–85)</td> <td>(GC + G) × 6 cycles, then G</td> <td>No</td> <td>Published</td> <td>15.9 months</td> <td>White†</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E₂</td> <td>365</td> <td>76.7</td> <td>23.3</td> <td>59 (34–83)</td> <td>(GC + G) × 6 cycles, then G</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>363</td> <td>72.2</td> <td>27.8</td> <td>61 (33–81)</td> <td>GC × 6 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>[9]</td> <td>E₁</td> <td>347</td> <td>59.9</td> <td>40.1</td> <td>62 (26–82)</td> <td>(PC + G) × 6 cycles, then G</td> <td>No</td> <td>Published</td> <td>>12 months</td> <td>White†</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E₂</td> <td>345</td> <td>57.7</td> <td>42.3</td> <td>61 (27–86)</td> <td>(PC + G) × 6 cycles, then G</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>345</td> <td>61.4</td> <td>38.6</td> <td>63 (31–85)</td> <td>PC × 6 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Gefitinib sequential therapy after chemotherapy</td> </tr> <tr> <td>[13]</td> <td>E</td> <td>300</td> <td>64.0</td> <td>36.0</td> <td>62 (25–74)</td> <td>PD × 3 cycles, then G</td> <td>No</td> <td>Published</td> <td>2 years</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>298</td> <td>64.1</td> <td>35.5</td> <td>63 (35–74)</td> <td>PD × 6 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>G, continued gefitinib; PC, paclitaxel carboplatin; CD, cisplatin docetaxel; GC, gemcitabine cisplatin; PD, continued platinum-doublet chemotherapy. * Patients were selected molecularly or clinically. † Most patients.</p> <p>PFS</p>	References	n	Gender (%)		Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity	Male	Female	Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy											[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian		C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 3 cycles					[11]	E	86	31.4	68.6	64 (34–74)	G	Yes	Published	81 days	Asian		C	86	30.2	69.8	64 (41–75)	CD × (3–6) cycles					[16]	E	609	20.5	79.5	57 (24–84)	G	Yes	Published	5.6 months	Asian		C	608	20.9	79.1	57 (25–84)	PC × 6 cycles					[15]	E	159	–	–	–	G	Yes	Abstract	–	Asian		C	150	–	–	–	GC × 9 cycles					Gefitinib combined with systemic chemotherapy											[10]	E ₁	365	72.1	27.9	61 (31–85)	(GC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	15.9 months	White†		E ₂	365	76.7	23.3	59 (34–83)	(GC + G) × 6 cycles, then G						C	363	72.2	27.8	61 (33–81)	GC × 6 cycles					[9]	E ₁	347	59.9	40.1	62 (26–82)	(PC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	>12 months	White†		E ₂	345	57.7	42.3	61 (27–86)	(PC + G) × 6 cycles, then G						C	345	61.4	38.6	63 (31–85)	PC × 6 cycles					Gefitinib sequential therapy after chemotherapy											[13]	E	300	64.0	36.0	62 (25–74)	PD × 3 cycles, then G	No	Published	2 years	Asian		C	298	64.1	35.5	63 (35–74)	PD × 6 cycles				
References	n			Gender (%)								Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity																																																																																																																																																																																																													
		Male	Female																																																																																																																																																																																																																											
Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy																																																																																																																																																																																																																														
[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian																																																																																																																																																																																																																				
	C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 3 cycles																																																																																																																																																																																																																								
[11]	E	86	31.4	68.6	64 (34–74)	G	Yes	Published	81 days	Asian																																																																																																																																																																																																																				
	C	86	30.2	69.8	64 (41–75)	CD × (3–6) cycles																																																																																																																																																																																																																								
[16]	E	609	20.5	79.5	57 (24–84)	G	Yes	Published	5.6 months	Asian																																																																																																																																																																																																																				
	C	608	20.9	79.1	57 (25–84)	PC × 6 cycles																																																																																																																																																																																																																								
[15]	E	159	–	–	–	G	Yes	Abstract	–	Asian																																																																																																																																																																																																																				
	C	150	–	–	–	GC × 9 cycles																																																																																																																																																																																																																								
Gefitinib combined with systemic chemotherapy																																																																																																																																																																																																																														
[10]	E ₁	365	72.1	27.9	61 (31–85)	(GC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	15.9 months	White†																																																																																																																																																																																																																				
	E ₂	365	76.7	23.3	59 (34–83)	(GC + G) × 6 cycles, then G																																																																																																																																																																																																																								
	C	363	72.2	27.8	61 (33–81)	GC × 6 cycles																																																																																																																																																																																																																								
[9]	E ₁	347	59.9	40.1	62 (26–82)	(PC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	>12 months	White†																																																																																																																																																																																																																				
	E ₂	345	57.7	42.3	61 (27–86)	(PC + G) × 6 cycles, then G																																																																																																																																																																																																																								
	C	345	61.4	38.6	63 (31–85)	PC × 6 cycles																																																																																																																																																																																																																								
Gefitinib sequential therapy after chemotherapy																																																																																																																																																																																																																														
[13]	E	300	64.0	36.0	62 (25–74)	PD × 3 cycles, then G	No	Published	2 years	Asian																																																																																																																																																																																																																				
	C	298	64.1	35.5	63 (35–74)	PD × 6 cycles																																																																																																																																																																																																																								



OS

	Hazard Ratio					Hazard Ratio	
	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	
	1.2.1 Patients with EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.						
	Lee 2009	-0.1948	0.433	8.9%	0.82 [0.35, 1.92]		
	Maemondo 2010	-0.1902	0.1873	47.4%	0.83 [0.57, 1.19]		
	Mitsudomi 2010	0.4935	0.3992	10.4%	1.64 [0.75, 3.58]		
	Tony S. 2009	-0.2485	0.2233	33.3%	0.78 [0.50, 1.21]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.87 [0.68, 1.12]		
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.84, df = 3 (P = 0.42); I ² = 0%						
	Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)						
	1.2.2 Patients without EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.						
	Lee 2009	0.1815	0.3793	23.1%	1.20 [0.57, 2.52]		
	Tony S. 2009	0.3221	0.2081	76.9%	1.38 [0.92, 2.08]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.34 [0.93, 1.91]		
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.11, df = 1 (P = 0.75); I ² = 0%						
	Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)						
	1.2.3 Patients with lung adenocarcinoma						
	Herbst 2004	-0.0834	0.0854	35.5%	0.92 [0.78, 1.09]		
	Lee 2009	0.003	0.149	11.7%	1.00 [0.75, 1.34]		
	Takeda 2009	-0.2357	0.1047	23.6%	0.79 [0.64, 0.97]		
	Tony S. 2009	-0.0943	0.0943	29.1%	0.91 [0.76, 1.09]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.89 [0.81, 0.99]		
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.14, df = 3 (P = 0.54); I ² = 0%						
	Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)						
	1.2.4 Patients with lung non-adenocarcinoma						
	Takeda 2009	0.2151	0.19	100.0%	1.24 [0.85, 1.80]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.24 [0.85, 1.80]		
	Heterogeneity: Not applicable						
	Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)						
	1.2.5 Unselected patients treated with combined gefitinib with chemotherapy						
	Giaccone 2004	0.0585	0.0785	50.2%	1.06 [0.91, 1.24]		
	Herbst 2004	0.037	0.0788	49.8%	1.04 [0.89, 1.21]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.05 [0.94, 1.17]		
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I ² = 0%						
	Test for overall effect: Z = 0.86 (P = 0.39)						
	<p>0.2 0.5 1 2 5</p> <p>Favours gefitinib Favours control</p>						
	4. Fazit der Autoren:						
	<p>In conclusion, first-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.</p>						
Sheng Z et al., 2015 [44].	1. Fragestellung						
EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer	<p>EGFR-TKIs added to chemotherapy and EGFR-TKIs single agent have been used as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with and without EGFR mutations. However, direct head-to-head comparison between them is still lacking. We performed indirect comparisons to assess the treatment effects of EGFR-TKIs added to chemotherapy versus EGFR-TKIs alone via common comparator of standard platinum doublet chemotherapy in both subgroups.</p>						
	2. Methodik						
	<p>Population: advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)</p> <p>Intervention: first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib)</p> <p>Komparator: control: standard platinum doublet chemotherapy as firstline treatment</p> <p>Endpunkte: PFS, OS</p> <p>Suchzeitraum: bis 09/2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (2031)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers (Z.X.S. and Y.X.Z.)</p>						

independently assessed the quality of selected studies using the following criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, and (4) intention-to-treat (ITT) analyses. Each criterion was rated as yes, no, or unclear.

3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Demographic characteristics of patients

Study name (Ref)	No. of EGFR ⁻	No. of EGFR ⁺	Therapy regimen	EGFR assessment method
<i>EGFR-TKIs versus Chemotherapy</i>				
First-SIGNAL [3]	54	43	Gefitinib versus CisG	Direct sequencing
IPASS [4, 5]	176	261	Gefitinib versus CP	ARMS
WJTOG3405 [6, 7]	0	172	Gefitinib versus CisD	Direct sequencing, PCR clamp
NEJ002 ^b [8, 9]	0	228	Gefitinib versus CP	PCR clamp
GTOWG ^a [10]	75	10	Erlotinib versus CV	Direct sequencing
TORCH [11]	236	39	Erlotinib versus CisG	Direct sequencing/fragment analysis/MS
EURTAC [12]	0	173	Erlotinib versus platinum-G or platinum-D	Direct sequencing
OPTIMAL [13, 14]	0	154	Erlotinib versus CG	Direct sequencing
<i>EGFR-TKIs + Chemotherapy</i>				
INTACT 1 [15, 16]	280	32	Gefitinib + CisG versus CisG	Direct sequencing
INTACT 2 [16, 17]			Gefitinib + CP versus CP	
TALENT [18, 19]	NA	NA	Erlotinib + CisG versus CisG	NA
TRIBUTE [20]	198	29	Erlotinib + CP versus CP	Direct sequencing

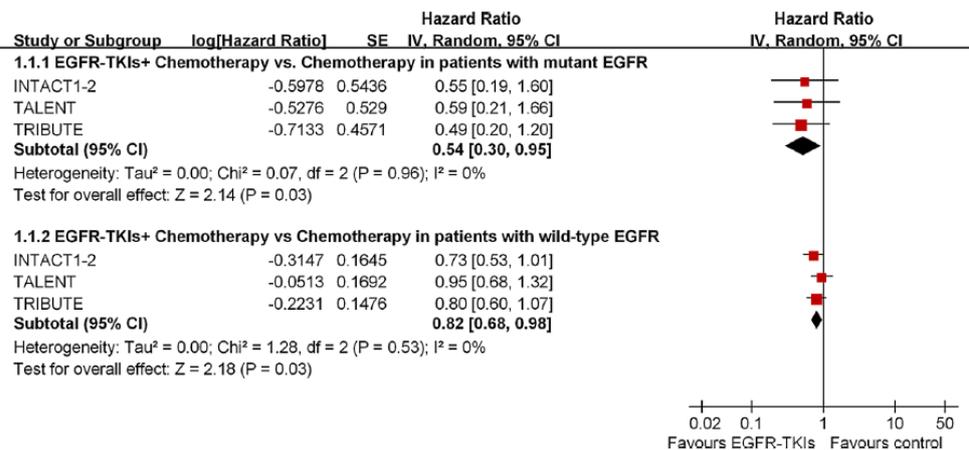
ARMS amplification refractory mutation system, CisG cisplatin-gemcitabine, CP carboplatin-paclitaxel, CV carboplatin-vinorelbine, CisD cisplatin-docetaxel, CG carboplatin-gemcitabine, G gemcitabine, D docetaxel, EGFR⁺ presence of epidermal growth factor receptor mutation, EGFR⁻ absence of epidermal growth factor receptor mutation, NA not available, PCR polymerase chain reaction. EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only

^a Trials reported in abstract format

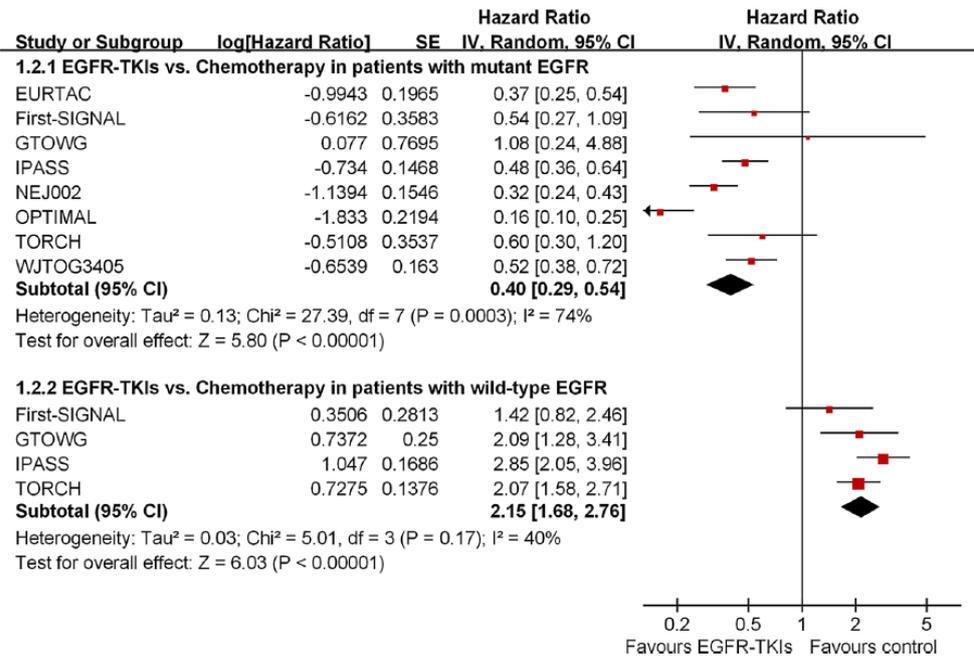
^b Median age not available; mean age calculated instead

PFS

Meta-analysis of the treatment effects (**EGFR-TKIs added to chemotherapy versus chemotherapy alone**) on progression-free survival (PFS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

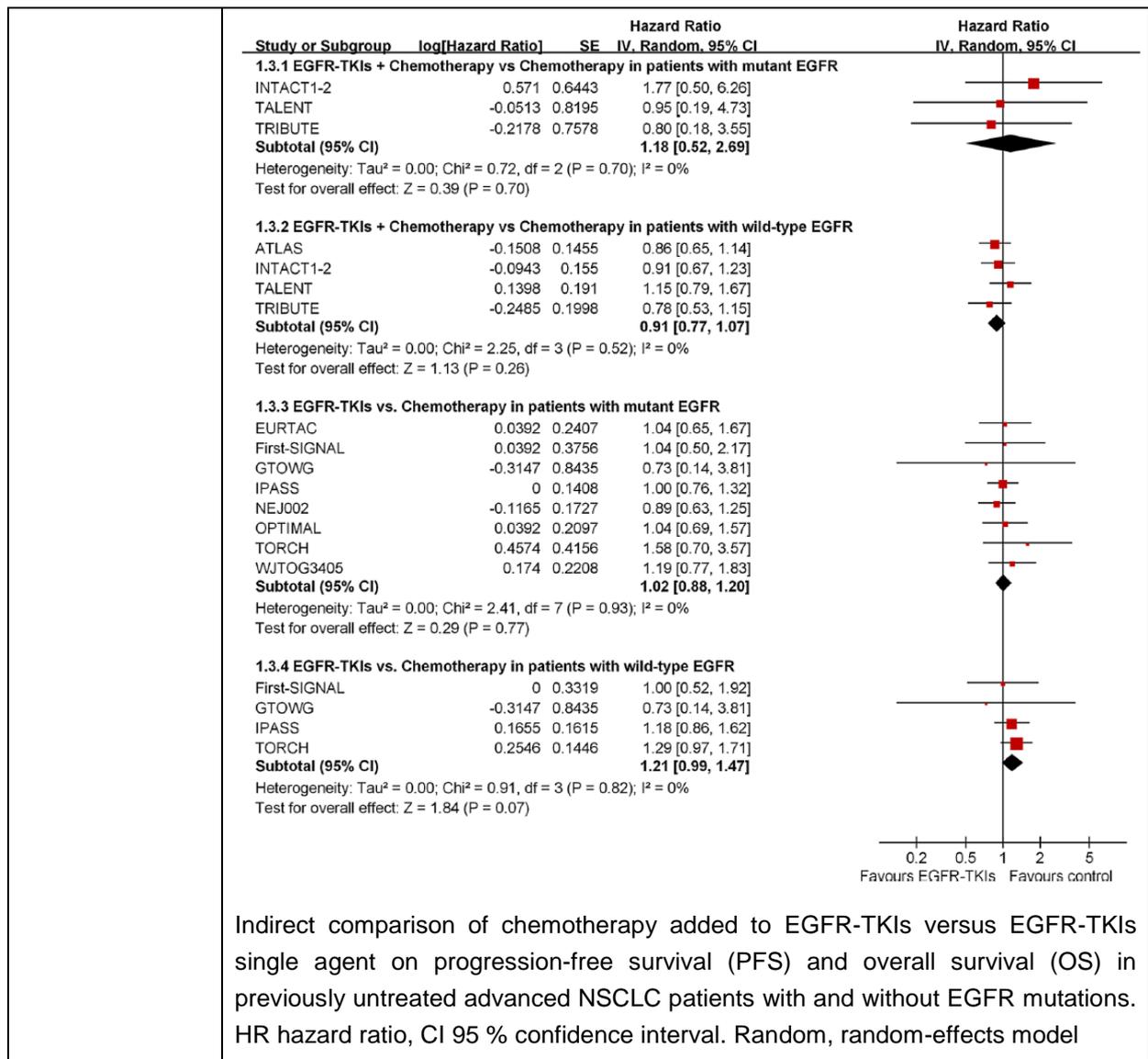


Meta-analysis of the treatment effects (**EGFR-TKIs single agent versus chemotherapy**) on progressionfree survival (PFS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

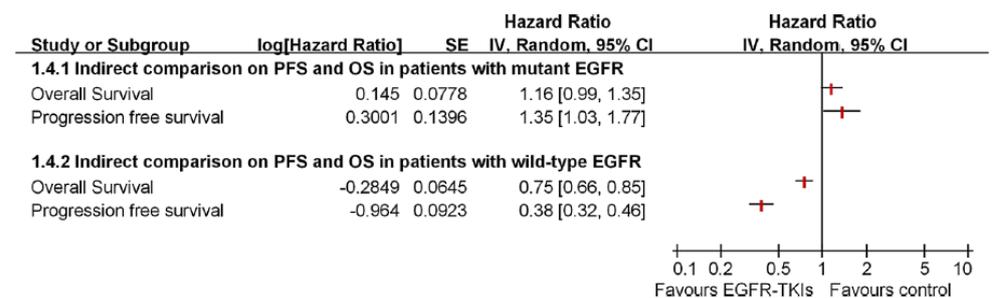


OS

Meta-analysis of the treatment effects (EGFR-TKIs arms versus chemotherapy) on overall survival (OS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model



Indirect comparison of chemotherapy added to EGFR-TKIs versus EGFR-TKIs single agent on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model



4. Fazit der Autoren:

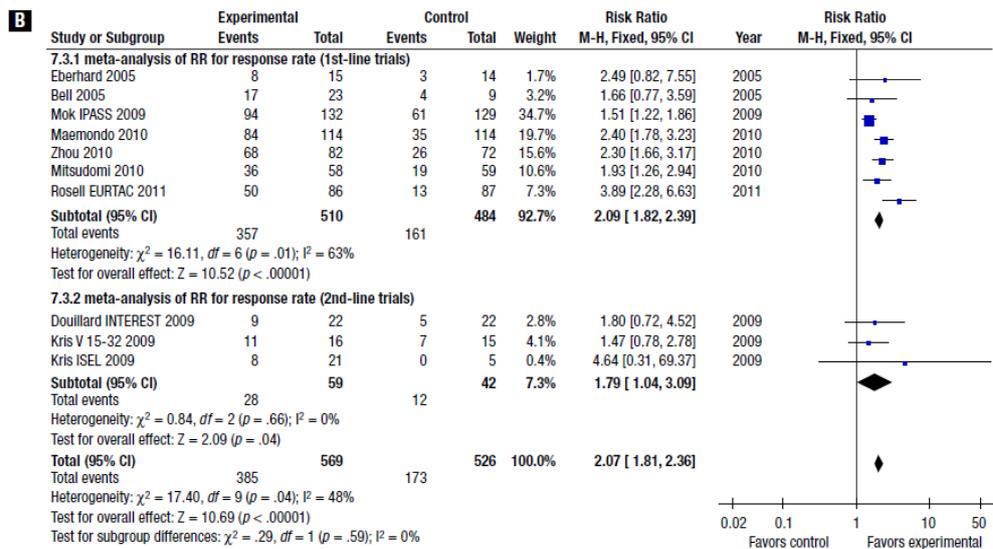
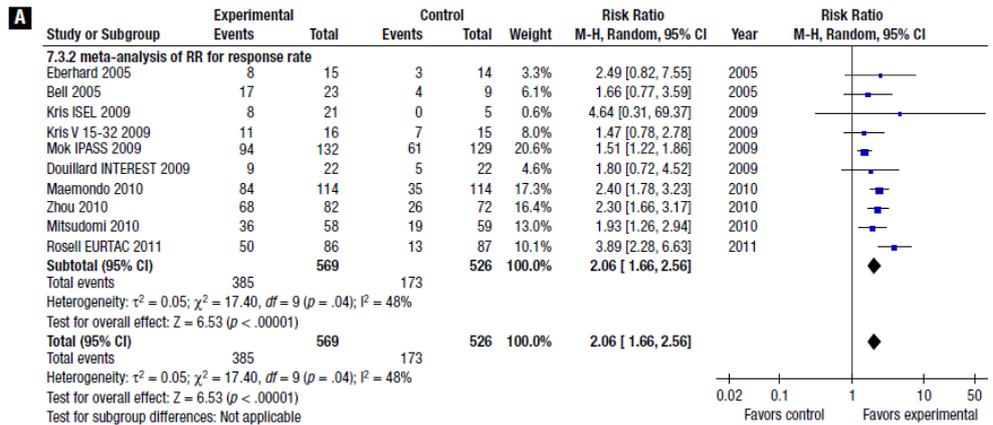
In summary, addition of chemotherapy to EGFR-TKIs as first-line treatment did confer an additive benefit over EGFR-TKIs alone in patients with wild-type EGFR tumors, but was inferior to EGFR-TKIs alone in patients with mutant EGFR tumors.

Petrelli F et al.,
2012 [37].

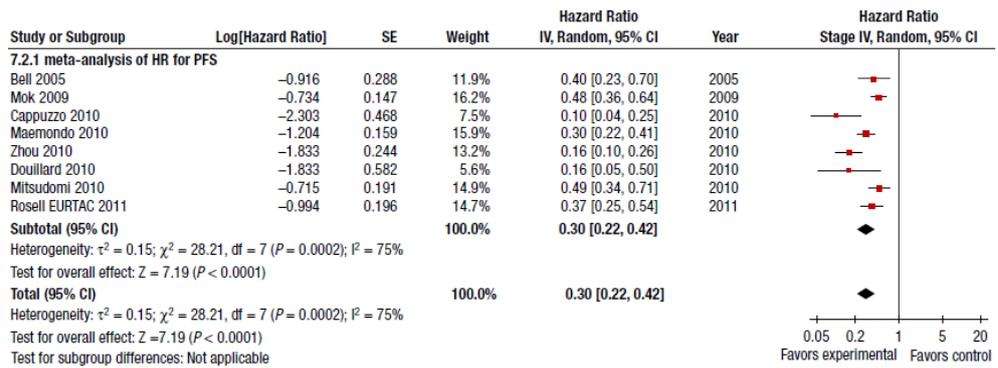
1. Fragestellung

Advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring activating mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) are particularly sensitive to

Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials	tyrosine kinase inhibitors (TKIs), namely erlotinib and gefitinib. The purpose of this metaanalysis was to evaluate the benefit of EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLCs.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: previously <u>untreated</u> or pretreated patients with advanced/metastatic NSCLC subpopulation of patients carrying an activating <i>EGFR</i> mutation (mainly exon 19 deletions or exon 21 point mutations)</p> <p>Intervention: gefitinib or erlotinib (either in the first-line setting or in subsequent treatment settings)</p> <p>Komparator: chemotherapy, placebo, or best supportive care</p> <p>Endpunkte: objective response rate, PFS, and OS</p> <p>Suchzeitraum: bis 08/2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (10433)</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=8 first line • N=1 maintenance • N=4 second line <p>Qualitätsbewertung der Studien: keine Angaben</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Studiencharakteristika vgl. Anlage</i></p> <p>ORR (all trials and treatment line)</p>



PFS (all trials)



OS

Study or Subgroup	Log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI	Year	Hazard Ratio Stage IV, Fixed, 95% CI
7.1.2 meta-analysis of HR for OS						
Tsao 2005	-0.261	0.337	12.2%	0.77 [0.40, 1.49]	2005	
Bell 2005	0.571	0.644	3.3%	1.77 [0.50, 6.25]	2005	
Cappuzzo 2010	-0.186	0.455	6.7%	0.83 [0.34, 2.03]	2010	
Douillard 2010	-0.186	0.358	10.8%	0.83 [0.41, 1.67]	2010	
Yang IPASS 2010	0.002	0.144	66.9%	1.00 [0.76, 1.33]	2010	
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.96 [0.76, 1.21]		
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$)						
Total (95% CI)			100.0%	0.96 [0.76, 1.21]		
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$) Test for subgroup differences: Not applicable						
<p>0.2 0.5 1 2 5</p> <p>Favors experimental Favors control</p>						
<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>In conclusion, NSCLCs harboring <i>EGFR</i> mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy, either in first-line or subsequent lines of therapy. These agents double the chance of an objective response and reduce the risk of progression by about 70% but do not increase OS. These results are likely to be influenced by crossover treatments that formally abrogate any survival gain. The paradigm of up-front treatment in this setting has to be shifted from platinum-based chemotherapy to molecular targeted therapies. All patients affected by NSCLC with <i>EGFR</i> mutation– positive analysis in fact should be offered the opportunity to be treated with an EGFR TKI (according to the labeled indications) during the natural course of the disease.</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Keine Angaben zur methodischen Bewertung der Primärstudien</p>						
<p>OuYang P-Y et al., 2013 [36].</p> <p>Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis</p> <p>Siehe auch:</p> <p>Guetz et al. [20]</p> <p>und</p> <p>Zhou et al. [56]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Controversy continues regarding the role of the addition of EGFR–TKIs in patients receiving chemotherapy. Therefore, we conducted this meta-analysis to comprehensively estimate the treatment effect of the combined regimen on PFS and overall survival (OS) based on characteristics of patients.</p>					
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, Intervention: EGFR–TKI monotherapy Komparator: EGFR–TKI and chemotherapy Endpunkte: OS, PFS Suchzeitraum: k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p>					
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall, these studies were of high quality – blinding, showing randomization procedure, conducting estimation of sample size, mostly reporting dropout and following the principle of intention-to-treat analysis</p>					

Table 1. Baseline characteristics of the included trials in the meta-analysis.

Trials(year)	TKIs	chemotherapy (dose*cycles)	Patients analyzed	Median age (range)	Female	Race (% Asian)	Never/light smoker	EGFR mutation positive
FASTACT(2009) [13]	E [†]	DDP(75 mg/m ² ,d1)/CBP(AUC = 5,d1)-GEM(1250(mg/m ² ,d1,8),q4w*6	76vs78	57.5(33-79) vs57.0(27-79)	22vs24	93vs95	24vs28	2vs5
FASTACT-II (2013) [14]	E [†]	DDP(75 mg/m ² ,d1)/CBP(AUC = 5,d1)-GEM(1250(mg/m ² ,d1,8),q4w*6	226vs225	59.0(31-96)vs57.3(37-88)	94vs85	100vs100	112vs107	49vs48
INTACT 1(2004) [7] [17]	G [‡]	DDP(80 mg/m ² ,d1)-GEM(1250 mg/m ² ,d1,8),q3w*6	365vs363	59(34-83)vs61(33-81)	85vs101	1.6vs0.8	NA	23vs9 [§]
INTACT 2(2004) [8] [17]	G [‡]	CBP(AUC = 6)-TAXI(225 mg/m ²),q3w*6	345vs345	61(27-86)vs63(31-85)	146vs133	NA	NA	NA
TALENT(2007) [9]	E	DDP(80 mg/m ² ,d1)-GEM(1250 mg/m ² ,d1,8),q3w*6	580vs579	61(26-82)vs60(28-84)	125vs142	3vs4	8vs10	NA
TRIBUTE(2005) [10] [18]	E	CBP(AUC = 6)-TAXI(200 mg/m ²),q3w*6	539vs540	63(24-84)vs63(26-84)	217vs207	3.9vs2.4	72vs44	15vs14
CALGB30406(2012) [12]	E	CBP(AUC = 6)-TAXI(200 mg/m ²),q3w*6	100vs81	60(34-81)vs58(32-78)	58vs49	8vs6	100vs81	33vs33
Hirsch et al.2011 [11]	E	CBP(AUC = 6)-TAXI(200 mg/m ²),q3w*4	71vs72	NA	31vs44	6vs12	NA	6vs9

Note: TKIs = tyrosine kinase inhibitors, PS = performance status, E = erlotinib, G = gefitinib, DDP = cisplatin, CBP = carboplatin, AUC = area under the curve, GEM = gemcitabine, q4w = every four weeks, vs = the combined regimen versus chemotherapy or TKIs monotherapy, NA = not available, TAX = paclitaxel.

[†]Sequential administration of erlotinib following gemcitabine/platinum chemotherapy, rather than concurrent administration as the other trials.

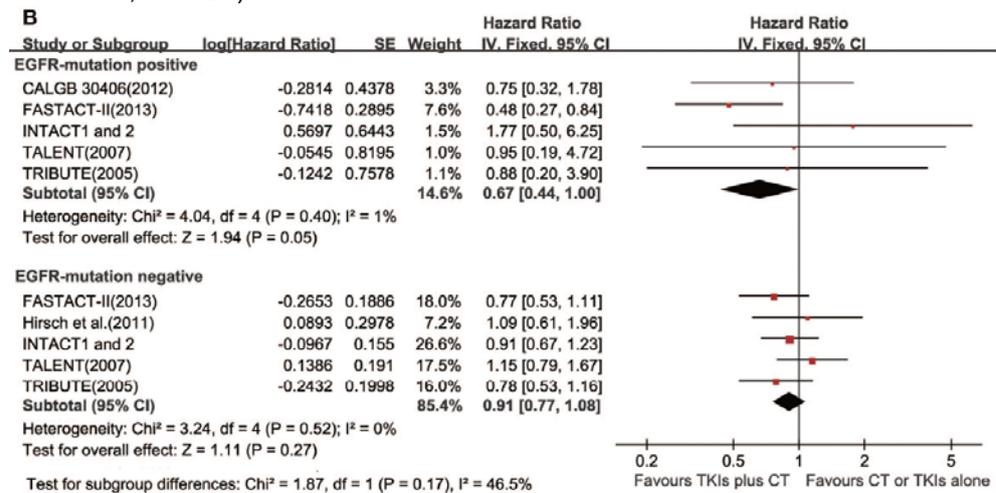
[‡]Only included patients treated with gefitinib 250 mg/d.

[§]Data from trials INTACT 1 and 2 together.

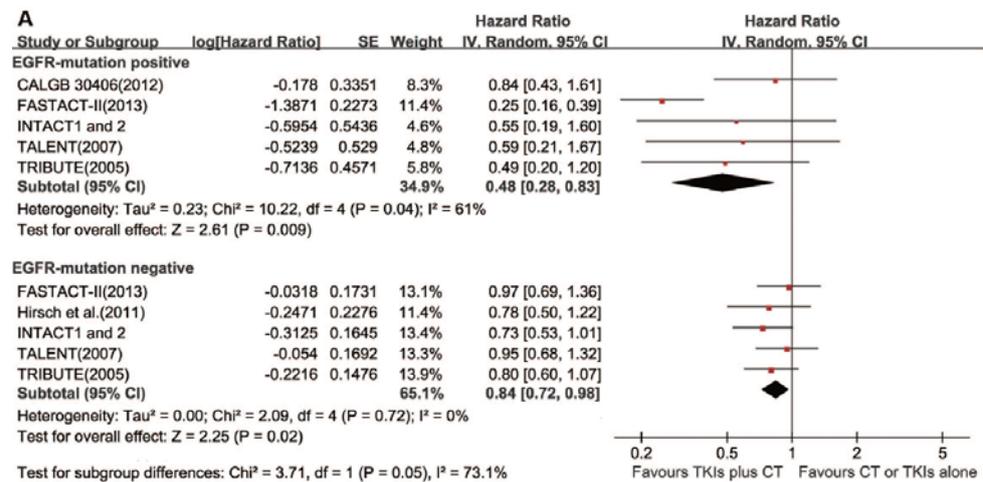
OS

Effect of the Combined Regimen on PFS and OS in Selected Patients by EGFR-Mutation Status Survival data of EGFR-mutation positive patients was only available in the FASTACT-II [14], INTACT 1 and 2 [17], TALENT [9], TRIBUTE [18] and CALGB30406 [12]. Estimates of PFS and OS in EGFR-mutation negative patients could only be calculated in the FASTACT-II [14], INTACT 1 and 2 [17], TALENT [9], TRIBUTE [18] and trial by Hirsch et al [11]. In the EGFR-mutation

positive cohort, the combined regimen was superior over chemotherapy or TKIs monotherapy with a significant improvement in PFS (HR= 0.48, 95% CI 0.28–0.83, P = 0.009; Figure 3a). Interestingly, the combined regimen also showed significant PFS benefit in the EGFR-mutation negative cohort, compared with chemotherapy or TKIs monotherapy (HR =0.84, 95% CI 0.72–0.98, P = 0.02; Figure 3a). Certainly, the magnitude of PFS improvement resulted from the combined regimen in the EGFR-mutation positive cohort was marginally larger than that in the EGFR-mutation negative cohort (P = 0.05). In terms of OS, the combined regimen marginally enhanced OS of EGFR-mutation positive patients (HR =0.67, 95% CI 0.44–1.00, P = 0.05), but not EGFR-mutation negative patients (HR =0.91, 95% CI 0.77–1.08, P =0.27).



PFS



4.Fazit der Autoren: Unfortunately, the combined regimen had no significant impact on overall survival, irrespective of ethnicity, dose schedules or EGFR-mutation status. Severe anorexia (RR = 2.01, 95% CI 1.11–3.63; P = 0.02) and diarrhea (RR = 2.70, 95% CI 1.94–3.76; P<0.001) were more frequent in the combined regimen arm. This strategy of combining EGFR–TKIs and chemotherapy deserved to be considered in the future, although it is not approved for advanced NSCLC at the moment.

Normando SRC

1. Fragestellung

We carried out a meta-analysis to evaluate the benefit of epidermal growth

<p>et al, 2015 [35].</p> <p>Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer</p> <p><u>Siehe auch:</u></p> <p>Guetz et al. [20]</p> <p>und</p> <p>Zhou et al. [56]</p>	<p>factor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) over the standard first-line platinum-based chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, stages IIIB or IV</p> <p>Intervention: standard first-line platinum-based chemotherapy</p> <p>Komparator: EGFR-TKI → We excluded studies that used EGFR inhibitors as second-line therapy as well as studies in which the control group received only placebo.</p> <p>Endpunkte: OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum: 2009 - 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: χ^2-test</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>All studies were randomized, open, controlled, and phase III trials. A formal review of the eight studies indicated that the quality was high (Jadad score ≥ 3).</p>

Table 1 Population characteristics of the studies

Study	Number of patients	Therapy	Ethnicity, White/Asian/others	Smokers [n (%)]	Adenocarcinomas [n (%)]	Phase IV [n (%)]	Primary end point/significance	EGFR mutated Int/control [n (%)]	OS mean (Int× control) P	PFS mean (Int× control) P
IPASS	1217	Gefitinib (n=609) Carboplatin/paclitaxel (n=608)	0/1214/0	77 (6.3)	1,1172 (96)	922 (75.7)	PFS/Yes	132 (21.6)/29 (4.7)	18.6 × 17.3 months	5.7 × 5.8 months P<0.001
First-SIGNAL	309	Gefitinib (n=159) Gemcitabine/cisplatin	NR	0	309 (100)	278 (89.9)	OS/No	26 (16.3)/ 16 (10.6)	22.3 × 22.9 months P=0.604	5.8 × 6.4 months P<0.138
Uplade NEJ002	228	Gefitinib (n=114) Carboplatin/paclitaxel (n=114)	NR	87 (38.1)	213 (93.4)	172 (75.4)	PFS/Yes	114 (100)/114 (100)	27.7 × 26.6 months P=0.483	10.8 × 5.4 months P<0.0001
WJTOG3405	172	Gefitinib (n=86) Cisplatin/docetaxel (n=86)	NR	54 (31.3)	167 (97)	82 (47.6)	PFS/Yes	86 (100)/86 (100)	30.9 × not reached P=0.211	9.2 × 6.3 months P<0.001
OPTIMAL	154	Erlotinib (n=82) Gemcitabine/ carboplatin (n=72)	NR	45 (29)	134 (87)	138 (89.6)	PFS/Yes	82 (100)/72 (100)	NR	13.3 × 4.6 P<0.0001
EURTAC	173	Erlotinib (n=86) Cisplatin/docetaxel or gemcitabine (n=87)	NR	53 (30.6)	160 (92.4)	160 (92.4)	PFS/Yes	86 (100)/87 (100)	13.6 × 19.5 months P=0.87	9.7 × 5.2 months P<0.0001
LUX-LUNG III	345	Alectinib (n=230) Cisplatin/pemetrexed (n=115)	91/248/6	109 (31.5)	345 (100)	308 (89.2)	PFS/Yes	230 (100)/115 (100)	16.6 × 14.8 months P=0.6	11.1 × 6.7 months P<0.001
LUX-LUNG VI	364	Alectinib (n=242) Gemcitabine/cisplatin (n=122)	0/364/0	84 (23)	364 (100)	342 (93.9)	PFS/Yes	242 (100)/364 (100)	22.1 × 22.2 months P=0.76	11 × 5.6 months P<0.0001

Control, control group; EGFR, epidermal growth factor receptor; Int, intervention group; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

PFS

Significant differences between the two arms were found when PFS were compared, favoring the EGFR-TKI group [HR = 0.266 (95% CI = 0.20–0.35), P< 0.0001]. Heterogeneity between the analyzed arms was absent (Q = 9.402, P= 0.225). This benefit was sustained in all the subgroups analyzed (Table 2). The analyses of PFS of the different mutations, del Exon 19 [HR = 0.187 (95% CI = 0.131–0.267), P <0.0001, Q =4.436 P= 0.35] and L858R-exon 21 [HR = 0.345 (95% CI = 0.181–0.659), P < 0.001, Q = 0.995 P =0.911], are shown in Figs 3 and 4, respectively. Two studies (IPASS/First-SIGNAL) included patients without the

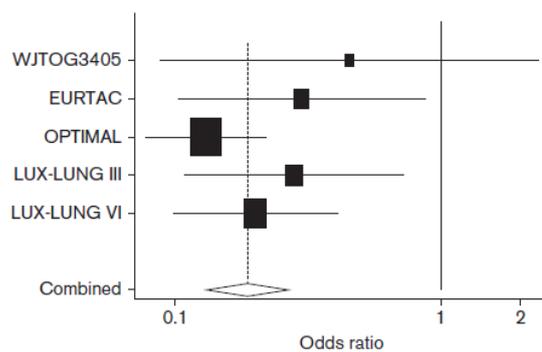
EGFR mutation, where subgroup analysis was carried out according to the status of the EGFR mutation with respect to PFS. Among the patients without the EGFR mutation (n= 230), there was no PFS gain compared with the control group [HR = 1.170 (95% CI = 0.48–2.83), P =0728], (Q =0.008, P= 0.931) (Fig. 5). The cumulative meta-analysis of the studies showed that, since 2011 (OPTIMAL study), the PFS gain for EGFR TKI compared with chemotherapy was statistically significant.

Table 2 Patient subgroup analysis in relation to progression-free survival

Subgroup	Study	HR (95% CI)	HR bundled (95% CI)
Smokers	WJTOG3405	0.57 (0.29–1.12)	0.29 (0.14–0.62)
	OPTIMAL	0.21 (0.09–0.49)	
	EURTAC	0.56 (0.15–2.15)	
	LUX-LUNG III	1.04 (0.54–1.98)	
Nonsmokers	LUX-LUNG VI	0.46 (0.22–1.00)	0.20 (0.15–0.27)
	WJTOG3405	0.46 (0.28–0.73)	
	OPTIMAL	0.14 (0.08–0.25)	
	EURTAC	0.24 (0.15–0.39)	
Adenocarcinoma	LUX-LUNG III	0.47 (0.33–0.67)	0.19 (0.12–0.30)
	LUX-LUNG VI	0.24 (0.16–0.34)	
	OPTIMAL	0.17 (0.11–0.28)	
Nonadenocarcinoma	EURTAC	0.37 (0.24–0.56)	0.22 (0.06–0.80)
	OPTIMAL	0.22 (0.06–0.73)	
Phase IIIb	EURTAC	0.27 (0.05–1.44)	0.20 (0.13–0.31)
	WJTOG3405	0.333 (0.203–0.544)	
Phase IV	OPTIMAL	0.18 (0.11–0.28)	0.32 (0.13–0.78)
	WJTOG3405	0.333 (0.203–0.544)	
ECOG 0	OPTIMAL	0.27 (0.06–1.16)	0.19 (0.30–0.27)
	EURTAC	0.16 (0.10–0.26)	
	LUX-LUNG III	0.26 (0.12–0.59)	
ECOG 1	LUX-LUNG VI	0.50 (0.31–0.82)	0.21 (0.15–0.30)
	OPTIMAL	0.22 (0.12–0.41)	
	EURTAC	0.16 (0.10–0.26)	
ECO 2	LUX-LUNG III	0.37 (0.22–0.62)	0.30 (0.04–1.95)
	LUX-LUNG VI	0.63 (0.43–0.91)	
	OPTIMAL	0.29 (0.20–0.43)	
Feminine	OPTIMAL	0.21 (0.04–1.28)	0.18 (0.13–0.25)
	EURTAC	0.48 (0.15–1.48)	
	WJTOG3405	0.671 (0.337–1.334)	
Masculine	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.24)	0.35 (0.21–0.59)
	EURTAC	0.35 (0.22–0.55)	
	LUX-LUNG III	0.61 (0.37–1.01)	
	LUX-LUNG VI	0.24 (0.16–0.35)	
EGFR wild type	WJTOG3405	0.418 (0.267–0.654)	-
	OPTIMAL	0.26 (0.14–0.50)	
	EURTAC	0.38 (0.17–0.84)	
	LUX-LUNG III	0.54 (0.38–0.78)	
Mutation: exon 19 del	LUX-LUNG VI	0.36 (0.21–0.63)	0.19 (0.14–0.25)
	First-SIGNAL	1.419 (0.817–2.466)	
	WJTOG3405	0.453 (0.266–0.768)	
	EURTAC	0.30 (0.18–0.50)	
Mutation: L858R/exon 21	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.25)	0.34 (0.20–0.60)
	LUX-LUNG III	0.28 (0.18–0.44)	
	LUX-LUNG VI	0.20 (0.13–0.33)	
	WJTOG3405	0.514 (0.294–0.899)	
Mutation Del19/L858R uncommon	EURTAC	0.55 (0.29–1.02)	-
	OPTIMAL	0.26 (0.14–0.49)	
	LUX-LUNG III	0.73 (0.46–1.17)	
	LUX-LUNG VI	0.32 (0.19–0.52)	
	LUX-LUNG III	0.47 (0.34–0.65)	

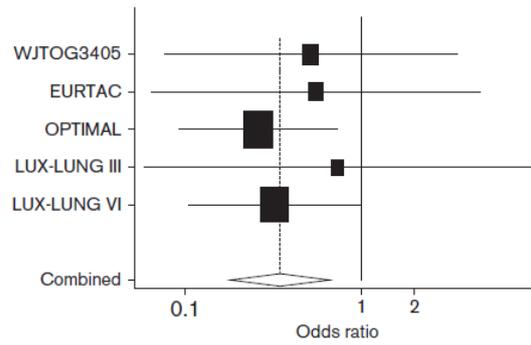
CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Fig. 3



Progression-free survival in patients with the EGFR mutation (del Exon 19 mutation). Odds ratio =0.187 (0.131–0.267, $P < 0.0001$); heterogeneity test: $Q = 4.436$ $P = 0.35$. EGFR, epidermal growth factor receptor.

Fig. 4

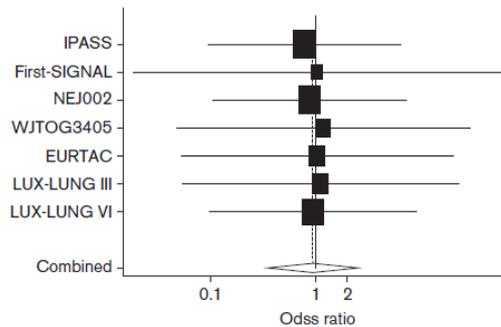


Progression-free survival in patients with the EGFR mutation (L858R-exon 21 mutation). Odds ratio = 0.345 (0.181–0.659, $P < 0.001$); heterogeneity test: $Q = 0.995$ $P = 0.911$. EGFR, epidermal growth factor receptor.

OS

For OS analysis, an updated WJTOG3405 study was used, available only in abstract form presented at a conference [19]. The other studies were analyzed from full articles mentioned previously. There was no significant difference between the control group and the EGFR-TKI in the population with the EGFR mutation [HR = 0.946 (95% CI = 0.35–2.53), $P = 0.912$] (Fig. 7). There was no heterogeneity in the results ($Q = 0.073$, $P = 1.0$). Similarly, there was no difference in the OS in the population without any EGFR mutation [HR = 1.16 (95% CI 0.09–14.4), $P = 0.9$] (Fig. 8). There was no significant difference in terms of OS in the cumulative meta-analysis.

Fig. 7



Overall survival in all groups. Odds ratio = 0.946 (0.353–2.538, $P = 0.91$); heterogeneity test: $Q = 0.073$ $P = 1.0$.

4. Fazit der Autoren:

The cumulative meta-analysis of the studies showed that, since 2011 (OPTIMAL study), the PFS benefit in the EGFR-TKI arm was statistically significantly longer. Toxicity values greater than or equal to 3 in the most prevalent EGFR-TKI group included skin rash, diarrhea, and increased aminotransferase. EGFR-TKI treatment significantly extends PFS, with acceptable toxicities than platinum-based chemotherapy. Thus, they should be considered as the first choice in the first-line treatment for patients with NSCLC and with the EGFR mutation

Liang W et al, 2014 [26].

1. Fragestellung

Several EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) including erlotinib, gefitinib,

Network Meta-Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations

afatinib and icotinib are currently available as treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who harbor EGFR mutations. However, no head to head trials between these TKIs in mutated populations have been reported, which provides room for indirect and integrated comparisons.

2. Methodik

Population: advanced NSCLC, patients with known EGFR mutation status

Intervention: erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib

Komparator: - interventionen gegenseitig –

Standard chemotherapy was defined as platinum-based third generation doublets for first-line treatments or pemetrexed/ doctaxel for second-line treatments.

Endpunkte: overall survival (OS), progression free survival (PFS), objective response rate (ORR) and adverse events (rash, grade 3–4 rash, diarrhea, grade 3–4 diarrhea)

Suchzeitraum: bis 03/2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad

Heterogenitätsuntersuchungen: forest plot and the inconsistency statistic (I^2)

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Characteristics of included studies regarding TKIs.

Studies	TKI	Control	Year	Sample size	Patients status	EGFR Pts analyzed
IPASS ⁵	Gefitinib	TC	2009	1217	CT-naive	261
First-SIGNAL ⁶	Gefitinib	GP	2012	309	CT-naive	42
NEJ002 ⁷	Gefitinib	TC	2010	228	CT-naive	228
WJTOG 3405 ⁸	Gefitinib	DP	2010	172	CT-naive	117
INTEREST ⁹	Gefitinib	DOC	2008	1466	Previously treated	38
V 15-32 ¹⁰	Gefitinib	DOC	2008	490	Previously treated	20
OPTIMAL ¹¹	Erlotinib	GC	2011	165	CT-naive	154
EUTRAC ¹²	Erlotinib	CT	2012	174	CT-naive	173
TITAN ¹³	Erlotinib	PEM/DOC	2012	424	Previously treated	11
LUX-lung 3 ²⁵	Afatinib	AP	2013	345	CT-naive	345
LUX-lung 6 ²⁶	Afatinib	GP	2013	364	CT-naive	364
ICOGEN ¹⁵	icotinib	Gefitinib	2012	399	Previously treated	68

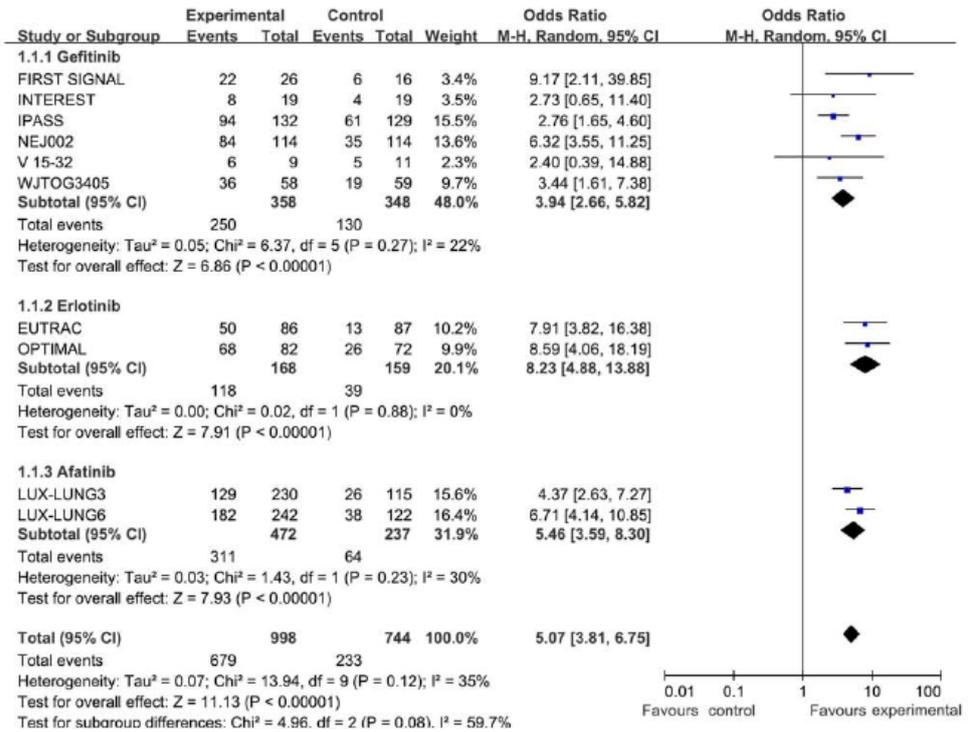
TKI, tyrosine kinase inhibitors; TC, carboplatin plus paltaxel; GP, cisplatin plus gemcitabine; DP, cisplatin plus docetaxel; DOC, docetaxel; GC, carboplatin plus gemcitabine; CT, chemotherapy (not specific); PEM, pemetrexed; AP, cisplatin plus pemetrexed.

Table 2. Pooled Weighted Outcomes and Direct Meta-Analysis.

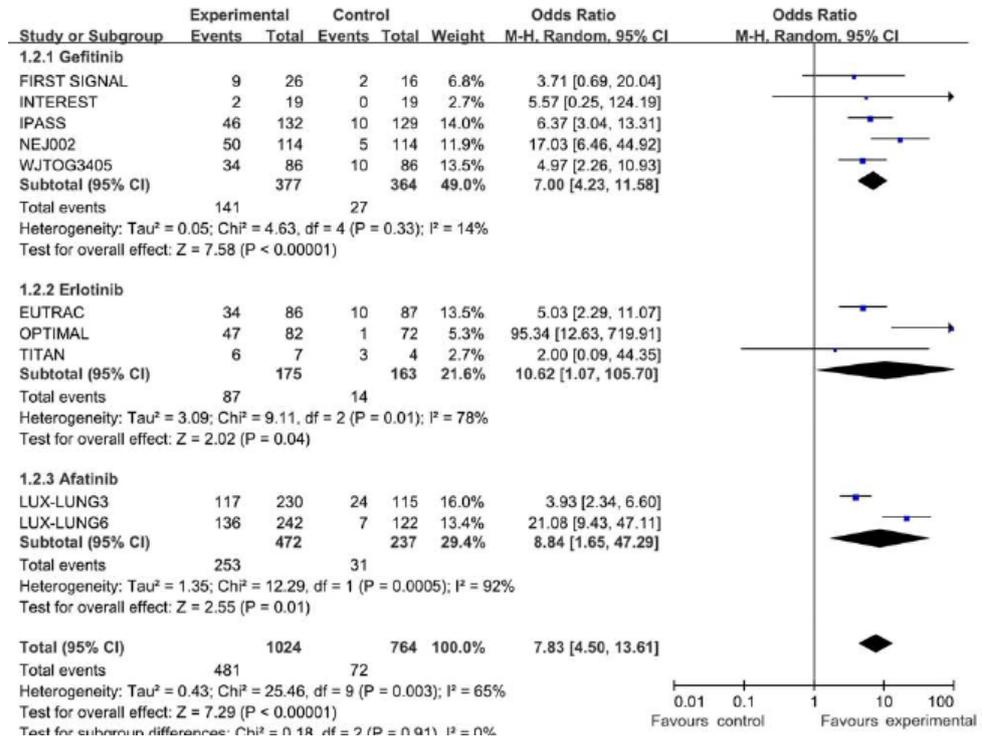
	TKIs (95% CI)	Chemotherapy (95% CI)	Odds Ratio (95% CI, P value)
ORR	66.6% (0.596, 0.729)	30.9% (0.245, 0.381)	5.46 (3.59, 8.30; P<0.00001)
1-year PFS	42.9%(0.366, 0.494)	9.7% (0.058, 0.158)	7.83 (4.50, 13.61; P<0.00001)
1-year OS	79.2% (0.745, 0.833)	78.9% (0.709, 0.852)	1.04 (0.79, 1.36; P=0.79)
2-year OS	49.7% (0.432, 0.563)	51.0% (0.431, 0.589)	0.95 (0.76, 1.17; P=0.62)

CI, confidence interval; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival.

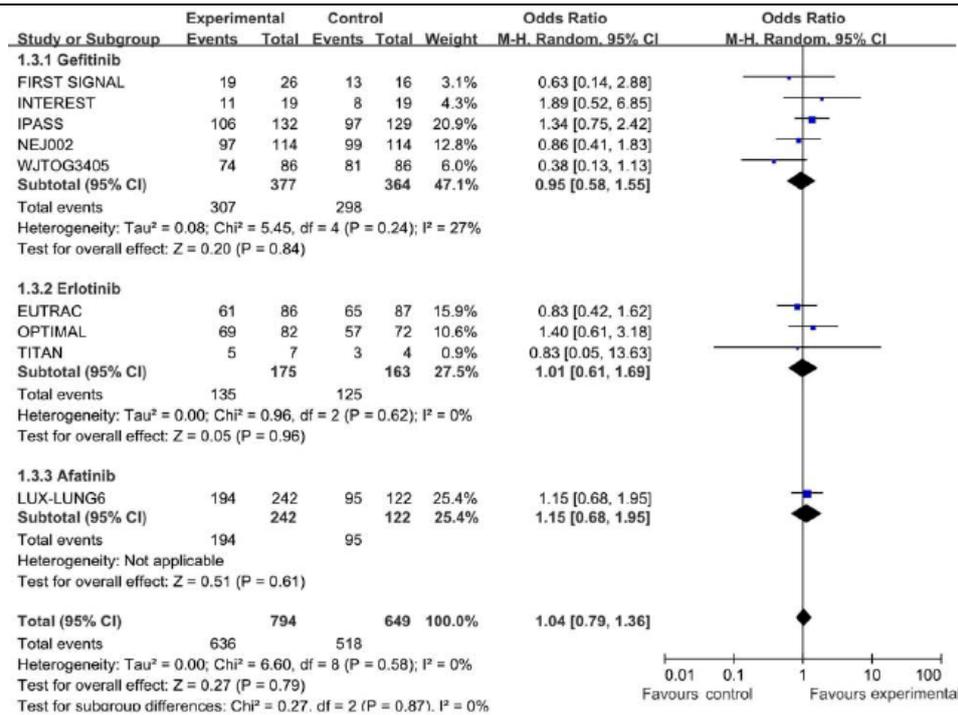
ORR



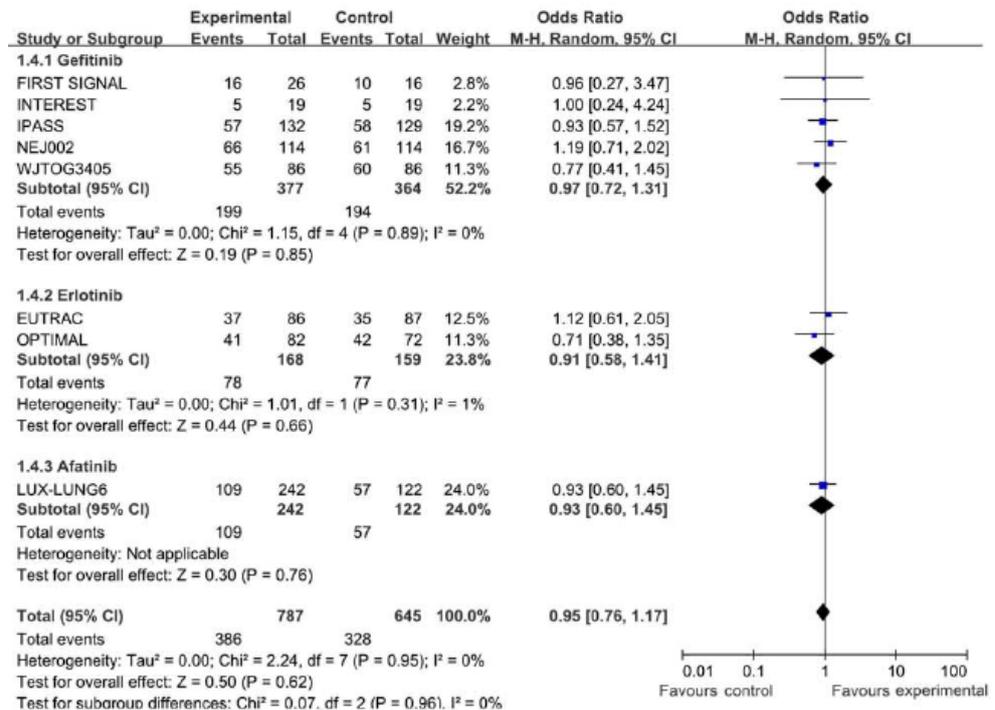
1-year PFS



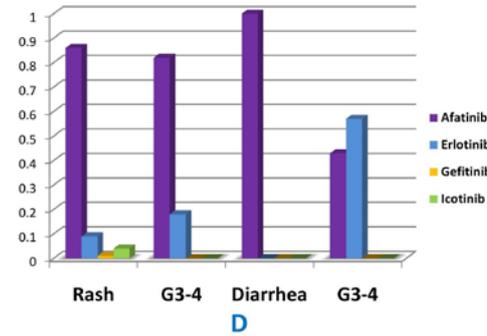
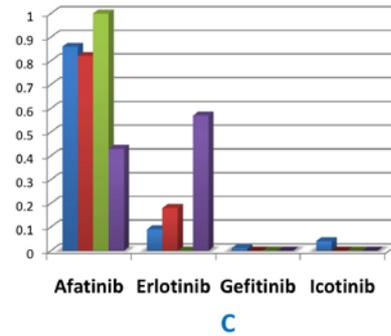
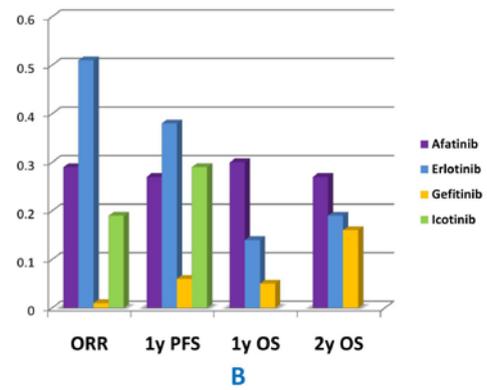
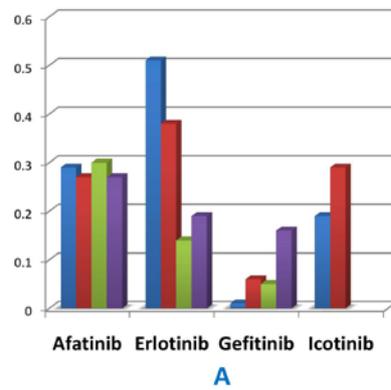
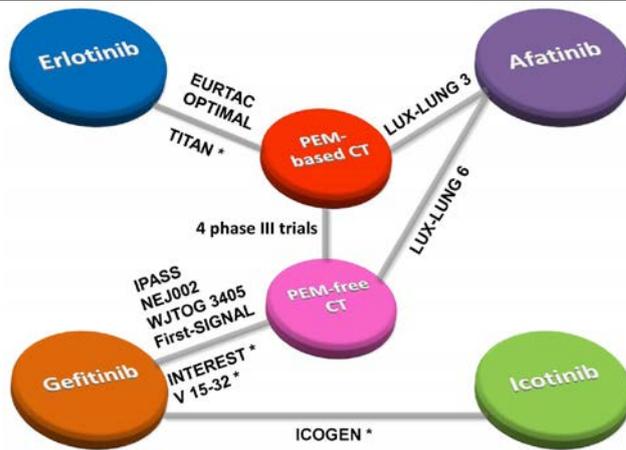
1-year OS

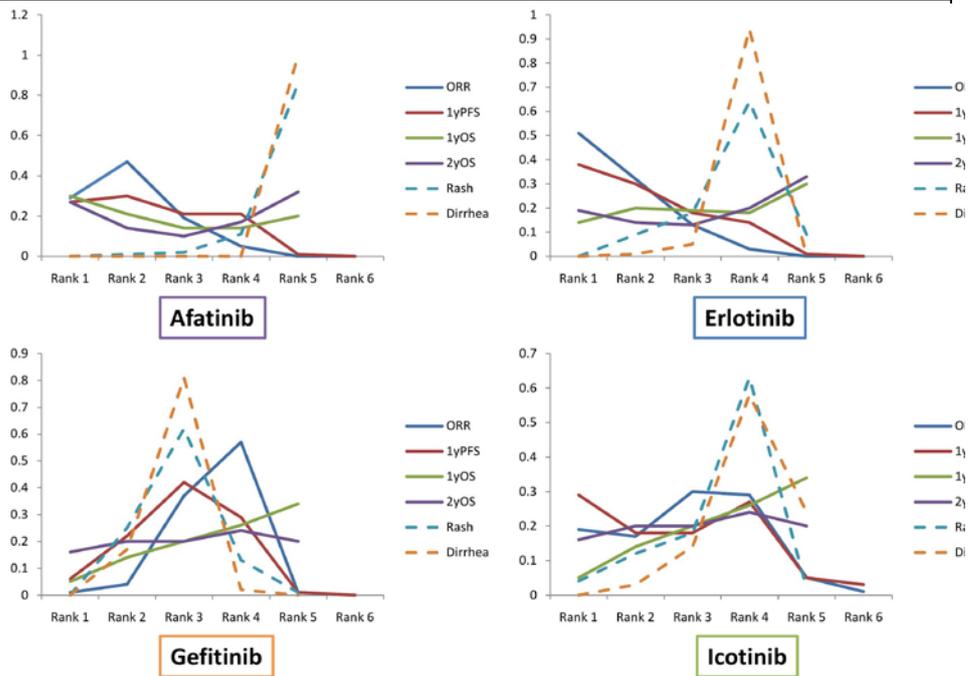


2-year OS



Network established for multiple treatment comparisons





4. Fazit der Autoren

Twelve phase III RCTs that investigated EGFR-TKIs involving 1821 participants with EGFR mutation were included. For mutant patients, the weighted pooled ORR and 1-year PFS of EGFR-TKIs were significant superior to that of standard chemotherapy (ORR: 66.6% vs. 30.9%, OR 5.46, 95%CI 3.59 to 8.30, P,0.00001; 1-year PFS: 42.9% vs. 9.7%, OR 7.83, 95%CI 4.50 to 13.61; P,0.00001) through direct meta-analysis. In the network meta-analyses, no statistically significant differences in efficacy were found between these four TKIs with respect to all outcome measures. Trend analyses of rank probabilities revealed that the cumulative probabilities of being the most efficacious treatments were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS): erlotinib (51%, 38%, 14%, 19%), gefitinib (1%, 6%, 5%, 16%), afatinib (29%, 27%, 30%, 27%) and icotinib (19%, 29%, NA, NA), respectively. However, afatinib and erlotinib showed significant severer rash and diarrhea compared with gefitinib and icotinib. The current study indicated that erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib shared equivalent efficacy but presented different efficacy-toxicity pattern for EGFR-mutated patients. Erlotinib and afatinib revealed potentially better efficacy but significant higher toxicities compared with gefitinib and icotinib.

5. Hinweis der FBMed

Icotinib ist in Deutschland für NSCLC nicht zugelassen. Seine Verwendung in der Netzwerkanalyse kann die Ergebnisse der anderen, in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe beeinflusst haben.

Ellis PM et al.
2015 [12].

1. Fragestellung

This systematic review addresses the use of epidermal growth factor receptor (egfr) inhibitors in three populations of advanced non-small-cell lung cancer (nscLc)

Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review	patients—unselected, selected, and molecularly selected—in three treatment settings: first line, second line, and maintenance.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: NSCLC; patients—unselected, selected, and molecularly selected. In the unselected group, any nscl patient was allowed to participate in the trial as long as the other trial eligibility criteria were met in the absence of molecular testing. In the clinically selected group, patients were selected based on clinical characteristics predictive of an EGFR mutation such as Asian ethnicity, adenocarcinoma histology, female sex, smoking status, or age. In the molecularly selected group, patients were included if their tumours tested positive for an EGFR mutation.</p> <p>Intervention: EGFR-TKI (first line, second line, and maintenance)</p> <p>Komparator: nicht präspezifiziert</p> <p>Endpunkte: nicht präspezifiziert</p> <p>Suchzeitraum: 2006 - 3/2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 96, nur RCT</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nicht durchgeführt</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: chi-Quadrat , I²</p> <p>Ergebnisdarstellung Überwiegend qualitatives Review</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hinweis: Überwiegend qualitatives Review</p> <p>1. Linie</p> <p>Molecularly Selected Populations: Seven trials used an egfr inhibitor in molecularly selected patients with stage iiib/iv nscl. One trial selected patients on the basis of egfr protein overexpression (assessed by immunohistochemistry) or increased gene copy number (assessed by fluorescence in situ hybridization, Table iii). Six trials selected patients with tumours harbouring an EGFR mutation. A meta-analysis of this group of patients was performed because the patients were homogenous, and the treatment comparators were platinum-based chemotherapy regimens. All six trials observed higher response rates favouring the egfr inhibitor group. Three of the trials (Mitsudomi et al.46, Zhou et al.48 and Yang et al.51) found the results to be statistically significant (p < 0.0001). In every trial, PFS was also statistically significant and favoured the EGFR inhibitor. A meta-analysis [Figure 1(A)] demonstrated a statistically significant improvement in pfs (hr: 0.35; 95% ci: 0.28 to 0.45; p < 0.00001). However, the I2 is high at 80%, which shows considerable statistical heterogeneity. In each of the subgroup analyses (different egfr inhibitors), the I2 also remains high. The cause of the heterogeneity remains unknown at this time. The addition of the subgroup analyses from both the ipass and First-signal trials in patients with a known EGFR mutation status^{36,38} resulted in similar findings [hr: 0.38; 95% ci: 0.31 to 0.46; p <</p>

0.00001; Figure 1(B)]. Evidence of statistical heterogeneity remains, with an I² of 76%. Six trials reported os. The data are difficult to interpret, because many patients are likely to have crossed over to the other treatment arm, but the actual percentages are not reported. Meta-analysis of those trials demonstrates no difference in survival between the two groups [hr: 1.01; 95% ci: 0.86 to 1.18; p = 0.94; Figure 2(A)]. Inclusion of data from the ipass and First-signal trials did not change that result [hr: 0.98; 95% ci: 0.84 to 1.14; p = 0.77; Figure 2(B)]. One additional study compared an egfr inhibitor plus chemotherapy with an egfr inhibitor alone in patients with egfr protein overexpression or increased gene copy number⁵³. No clear recommendation can be made from that trial. Response rate and pfs were higher in the egfr plus chemotherapy group, but os favoured the egfr-inhibitor-alone group. The most significant toxicity was skin rash, which occurred in slightly higher numbers in the egfr-inhibitor-alone group⁵³. Symptom control and quality of life were discussed in the Yang et al. and Wu et al. studies. A significant delay in time to deterioration of the cancer-related symptoms of cough (hr: 0.60; p = 0.0072) and dyspnea (hr: 0.68; p = 0.0145) was seen with the egfr inhibitor afatinib. A higher proportion of patients in the afatinib group experienced a significantly longer time to deterioration (hr: 0.56; 95% ci: 0.41 to 0.77; p = 0.0002)⁵². The adverse effects were consistent with those found with EGR inhibitors and chemotherapy.

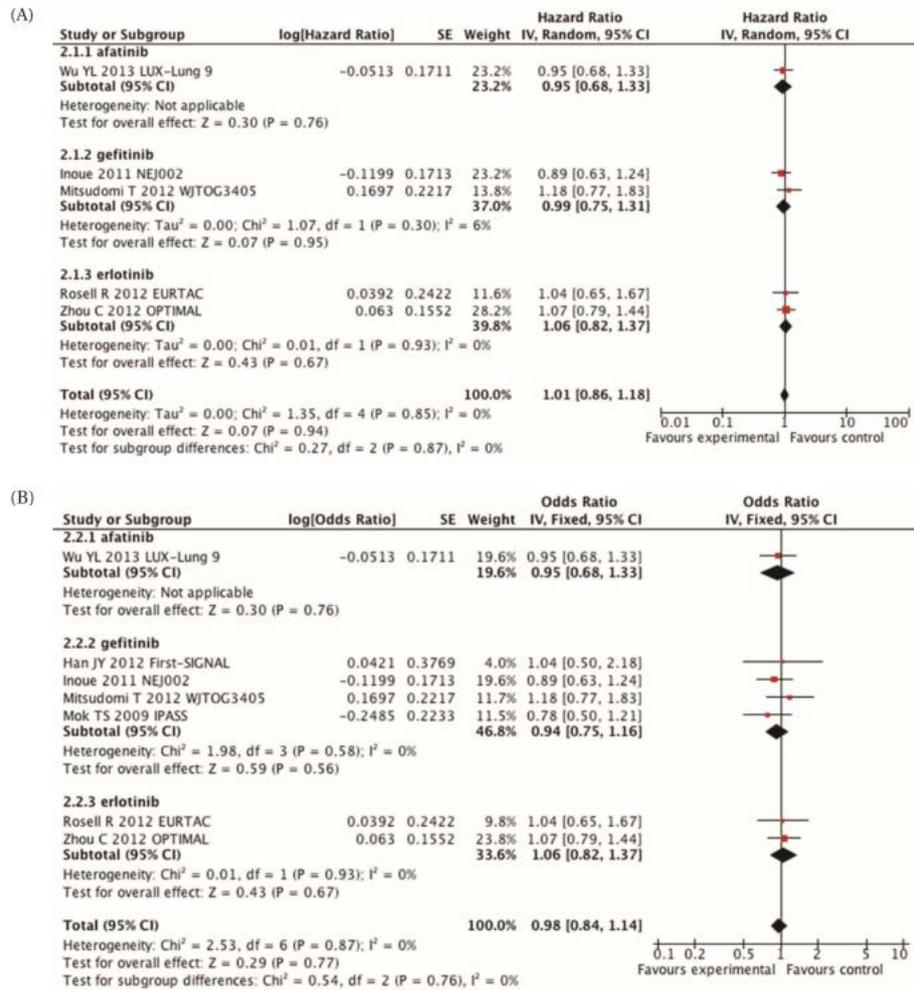


FIGURE 2 (A) Meta-analysis of overall survival, comparing epidermal growth factor receptor inhibitors with chemotherapy in molecularly selected patients. (B) Meta-analysis of overall survival, comparing epidermal growth factor receptor inhibitors with chemotherapy in molecularly selected patients, including those in the IPASS and First-SIGNAL trials. SE = standard error; IV = inverse variance; CI = confidence interval.

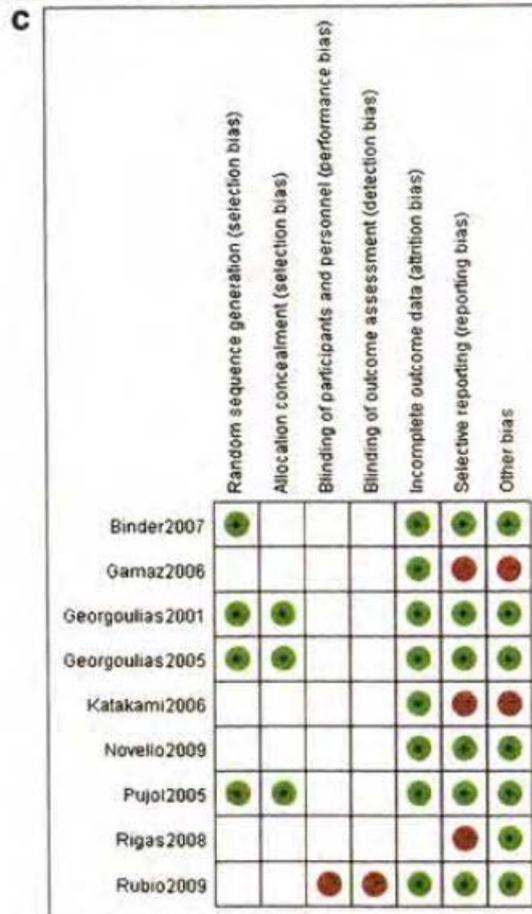
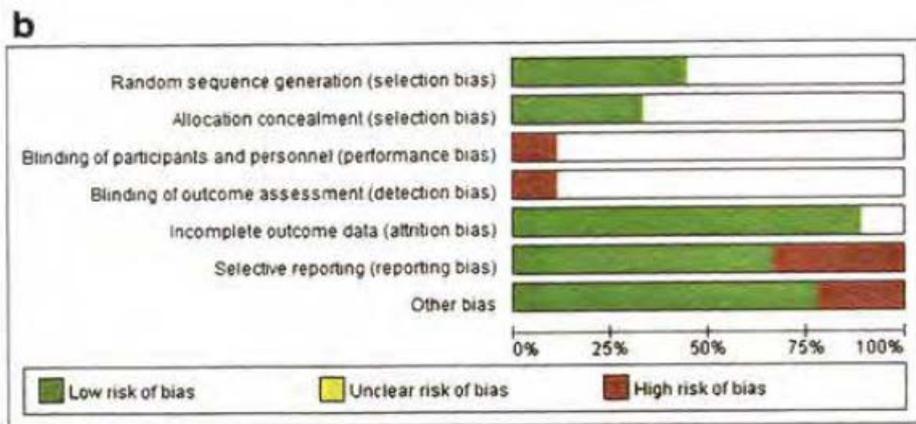
Erhaltungstherapie Keine Studien mit EGFR M+ Patienten -

4. Fazit der Autoren:

In the first-line setting, data about the efficacy of egfr tyrosine kinase inhibitors (tkis) compared with platinum-based chemotherapy are inconsistent. Results from studies that selected patients based on clinical characteristics are also mixed. There is high-quality evidence that an egfr tki is preferred over a platinum doublet as initial therapy for patients with an activating mutation of the EGFR gene. The egfr tkis are associated with a higher likelihood of response, longer progression-free survival, and improved quality of life. Multiple trials of second-line therapy have compared an egfr tki with chemotherapy. Meta-analysis of those data demonstrates similar progression-free and overall survival. There is consequently no preferred sequence for second-line egfr tki or second-line chemotherapy. The egfr tkis have also been evaluated as switch-maintenance therapy. No molecular marker could identify patients in whom a survival benefit was not observed; however, the magnitude of the benefit was modest. Determination of EGFR mutation status is essential to making appropriate treatment decisions in patients with nscl. Patients who are EGFR mutation-positive should be treated with an

	<p>egfr tki as first-line therapy. An egfr tki is still appropriate therapy in patients who are EGFR wild-type, but the selected agent should be administered as second- or third-line therapy.</p> <p>5. Hinweis der FBMed Es ist keine Qualitätsbewertung der Primärstudien dargelegt.</p>
<p>Yu Y et al., 2012 [53]. Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung The aim was to compare the efficacy and toxicity of gemcitabine plus docetaxel (GD) with platinum-based regimens in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III-IV stage and patients must be chemotherapy naive</p> <p>Intervention: gemcitabine plus docetaxel (GD regimens)</p> <p>Komparator: cisplatin or carboplatin combined with a cytotoxic drug (platinum-based regimens)</p> <p>Endpunkte: OS, TTP, ORR, toxicity</p> <p>Suchzeitraum: up to 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=2.658)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Statistical heterogeneity among trials included in the meta-analysis was assessed by using the Cochran Q statistic, and inconsistency was quantified with the e statistic ($100\% \times [Q - df]/Q$) that estimates the percentage of total variation across studies due to heterogeneity rather than chance. We considered a p value less than 0.1 as indicative of substantial heterogeneity. When substantial heterogeneity was not observed, the fixed-effect model Mantel-Haenszel method was used to calculate relative risks (RRs) for binary data and fixed effect inverse variance method to calculate HRs for time to-event data. When substantial heterogeneity was observed, the random effect model DerSimonian-Laird method was used for binary data and random effect inverse variance for time-to-event data.</p>

3. Ergebnisdarstellung



Study ID	Group	Regimens	ITT (n)
Novello2009	P	GEM 1,200 mg/m ² d1,8 +DDP 100 mg/m ² d2; q3w * 3 cycles → DOC 75 mg/m ² , d1; q3w * 3 cycles	54
	GD1	DOC 40 mg/m ² d1,8 + GEM 1,200 mg/m ² d1,8; q3w * 6 cycles	54
	GD2	DOC 50 mg/m ² d1,15 + GEM 1,600 mg/m ² d1,15; q4w * 6 cycles	57
Rubio2009	P	GEM 1,250 mg/m ² d1,8 +DDP 75 mg/m ² d1; q3w * 6 cycles	56
	GD	GEM 1,000 mg/m ² d1,8 +DOC 85 mg/m ² d1; q3w * 6 cycles	52
Rigas2008	P	DOC 75 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1; q3w	930 [#]
	GD	GEM 1,000 mg/m ² d1,8 +DOC 40 mg/m ² d1,8; q3w	
Binder2007	P	GEM 900 mg/m ² d1,8 +DDP 70 mg/m ² d1; q3w * 3 cycles → DOC 100 mg/m ² d1; q3w * 3 cycles	58
	GD	GEM 900 mg/m ² d1,8 +DOC 75 mg/m ² d1; q3w * 6 cycles	54
Katakami2006	P	DOC 60 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d1; q3w to disease progression or unacceptable toxicity	68
	GD	DOC 60 mg/m ² d8 + GEM 800 mg/m ² d1,8; q3w to disease progression or unacceptable toxicity	63
Gamaz2006	P	GEM 1,250 mg/m ² d1,8 +DDP 70 mg/m ² d1; q3w	22
	GD	GEM 1,250 mg/m ² d1,8 +DOC 75 mg/m ² d1; q3w	25
Pujol2005	P	NVB 30 mg/m ² d1,8,15,22 +DDP 100 mg/m ² d1; q4w * 6 cycles	156
	GD	GEM 1,000 mg/m ² d1,8 +DOC 85 mg/m ² d1; q3w * 8 cycles	155
Georgoulas2005	P	NVB 30 mg/m ² d1,8 +DDP 80 mg/m ² d8; q3w * 6 cycles	204
	GD	GEM 1,000 mg/m ² d1,8 +DOC 100 mg/m ² d8; q3w * 6 cycles	209
Georgoulas2001	P	DOC 100 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d2; q3w	219
	GD	GEM 1,100 mg/m ² d1,8 +DOC 100 mg/m ² d8; q3w	222

Overall survival (9 trials, 2658 patients):

no statistically significant difference, no heterogeneity (HR = 1.04, 95% CI= 0.96-1.12, p =0.39)

1-year survival (6 trials):

no statistically significant difference, no heterogeneity (RR = 0.94, 95% CI= 0.84-1.06, p = 0.33)

TTP (5 trials):

statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (HR = 1.12, 95% CI= 1.02-1.24, p = 0.02)

Response rate (8 trials):

statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (RR = 0.86, 95% CI= 0.74-D.99, p = 0.03)

Toxicity:

GD induced less grade 3-4 nausea/vomiting, anemia, neutropenia and febrile neutropenia (RR = 0.36, 95% CI = 0.15-0.86, p = 0.02; RR = 0.35, 95% CI = 0.23-0.53, p = 0.00; RR = 0.68, 95% CI = 0.52-0.88, p = 0.003; RR = 0.53, 95% CI = 0.34-0.82, p = 0.004. respectively).

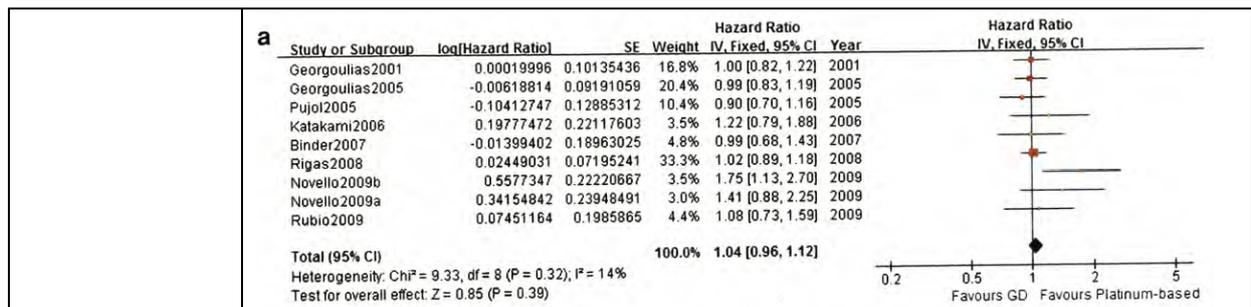


Fig. 2 The efficacy meta-analysis between gemcitabine plus docetaxel (GO) and platinum-based regimens. a The pooled HR for overall did not display a difference between the two groups (HR = 1.04. 95% CI = 0.96-1.12. p = 0.39).

4. Fazit der Autoren

In our meta-analysis, we found that the efficacy was comparable between GD regimens and platinum-based regimens according to overall survival and 1-year survival. Although platinum-based regimen had an advantage in TTP and ORR, the advantage was lost when the two trials used sequential regimens were removed.

Sun L et.al., 2015 [47].

Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

In the present study, we summarized data from randomized controlled clinical trials comparing chemotherapy or EGFR-TKIs plus bevacizumab with chemotherapy or EGFR-TKIs alone in the first- or second-line treatment of NSCLC to provide evidence for the use of bevacizumab in advanced NSCLC.

2. Methodik

Population:

advanced stage IIIB/IV or recurrent NSCLC with ECOG performance status of 0–2 or Karnofsky performance score >60.

Intervention:

bevacizumab plus chemotherapy; bevacizumab plus EGFR-TKIs; first-line or secondline treatment

Komparator:

chemotherapy alone; TKIs alone; first-line or secondline treatment

Endpunkte:

OS, PFS, ORR, Toxizität

Suchzeitraum:

Bis 10/2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

9 (n=3274)

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool und Publikationbias

Heterogenitätsuntersuchungen: Heterogeneity among the studies was assessed by the Cochran Q statistic and the inconsistency index (I² statistic). The I² statistic (0–100 %) was used to assess the proportion of variability in the results that was attributable to heterogeneity between the trials. If the P value was <0.10, I²>50 % or the Q statistic indicated significant heterogeneity, the reason for the heterogeneity was examined using the random-effects model (DerSimonian–Laird method). Otherwise, the fixed-effects model (Mantel–Haenszel method) was used.

3. Ergebnisdarstellung

Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints	Histologies
Johnson [23]	PCb	32	TTP/OR	Ade., LCC, SCC, other
	PCb + Bev 7.5 mg/kg	32		
	PCb + Bev 15 mg/kg	35		
Sandler [3]	PCb	433	OS/PFS/OR	Ade., LCC, BAC, other
	PCb + Bev 15 mg/kg	417		
Reck [4]	GCis	347	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other
	GCis + Bev 7.5 mg/kg	345		
	GCis + Bev 15 mg/kg	351		
Soria [24]	PCb	41	OS/PFS/OR	Ade., BAC, LCC, other
	PCb + Bev 15 mg/kg	44		
Niho [25]	PCb	59	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other
	PCb + Bev 15 mg/kg	121		
Boutsikou [26]	DCb	61	OS/PFS/OR	Ade., LCC
	DCb + Bev 7.5 mg/kg	56		
Seto [8]	Erl	77	PFS/ORR	Ade.
	Erl + Bev 15 mg/kg	77		
Herbst [9]	CT	41	PFS/OS	LCC, Ade., other
	CT + Bev 15 mg/kg	40		
	Erl + Bev 15 mg/kg	39		
Herbst [7]	Erl	317	PFS/OS/ORR	Ade., LCC, SCC, other
	Erl + Bev 15 mg/kg	319		

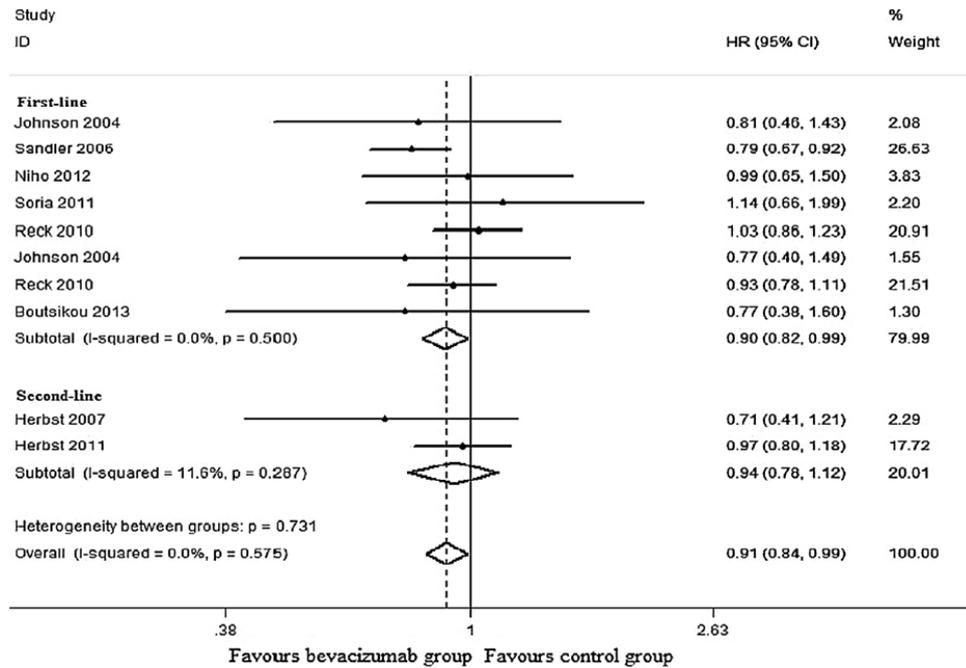
Study	Randomization	Allocation concealment	Blindness	Follow-up	ITT analysis
Johnson [23]	Interactive voice response system	Unclear	No	Yes	Yes
Sandler [3]	Centralized	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Reck [4]	Centralized	Yes	Yes	Yes	Yes
Soria [24]	Centralized	Unclear	No	Yes	Yes
Niho [25]	Centralized	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Boutsikou [26]	Centralized	Unclear	No	Unclear	Yes
Seto [8]	Centralized	Unclear	Unclear	Ongoing	Yes
Herbst [9]	Centralized	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Herbst [7]	Interactive voice response system	Yes	Yes	Yes	Yes

Kein Publikationsbias

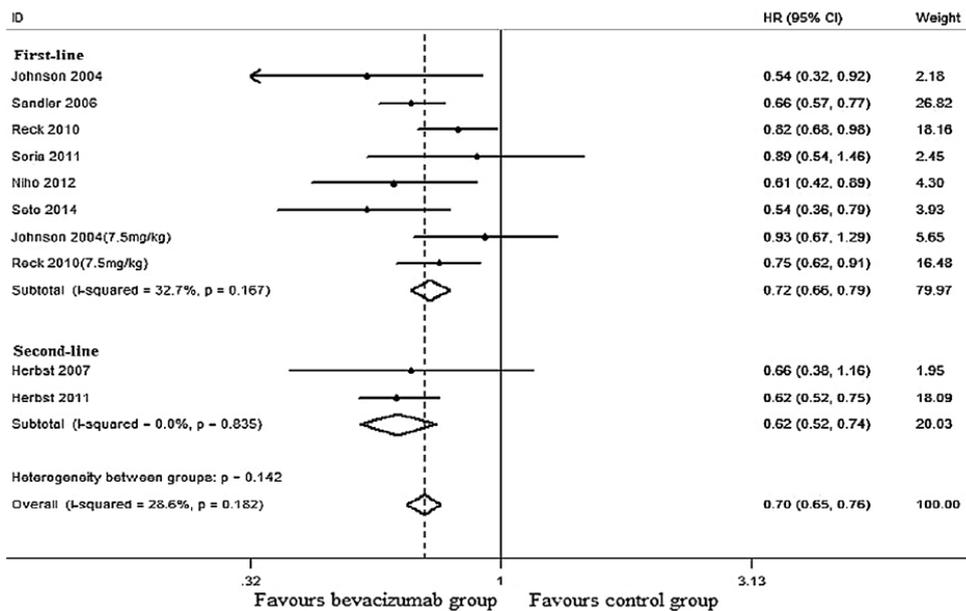
There was slight heterogeneity in the pooled analysis of ORR between different treatment protocols and different lines, and a random-effects model was used for final analysis. There was no significant heterogeneity in the analysis of other indexes, and a fixed-effects model was used.

Unterscheidung nach Therapielinie

OS (6 RCTs, alle CT + BEV vs. CT allein): stat. signifikanter Vorteil für die Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinie (HR 0.90, 95 % CI 0.82–0.99, P = 0.029, keinen Heterogenität).



PFS (5 RCTs, CT + BEV vs. CT allein; 1 RCT Erlotinib + BEV vs. Erlotinib Monotherapie): stat. signifikanter Vorteil für die Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinie (HR 0.72, 95 % CI 0.66–0.79, P<0.001)

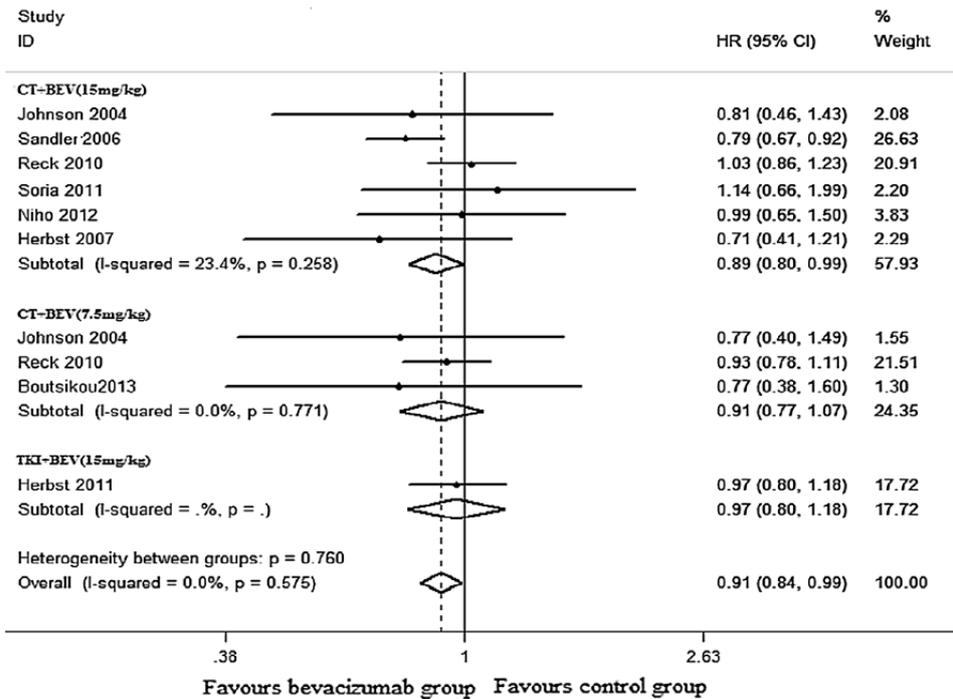


ORR (alle 9 RCTs): stat. signifikanter Vorteil für die Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinie (RR 1.58, 95 % CI 1.28–1.95, P<0.001). If the JO25567 trial was excluded from the sensitivity analysis because of moderate heterogeneity (I² = 65.2 %) in the analysis of ORR, the heterogeneity decreased, with the heterogeneity decreased, with I² = 11.5 %, and the ORR results did not change significantly (RR 1.79, 95 % CI 1.57–2.04, P<0.001).

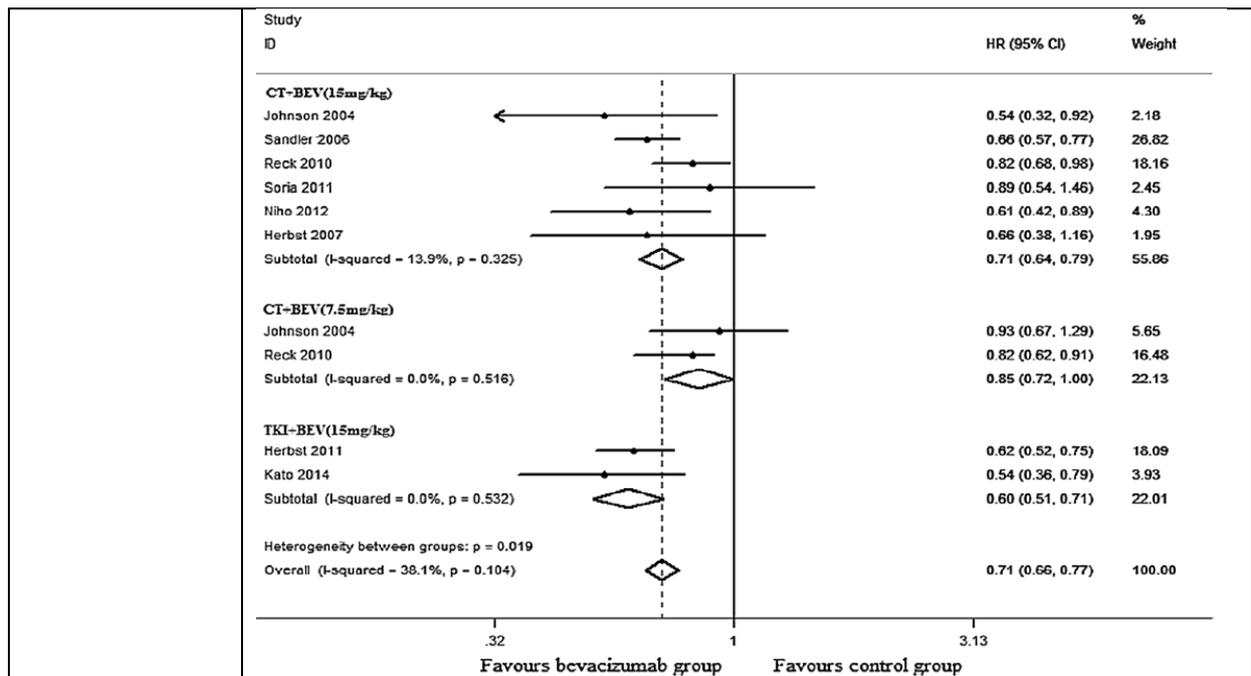
Unterscheidung nach Kombinationspartner

Chemotherapie (6 RCTs): OS, PFS, ORR:

- The results indicated that high doses of bevacizumab significantly prolonged OS, PFS, and ORR (HR 0.89, 95 % CI 0.80–0.99, P = 0.037; HR 0.71, 95 % CI 0.64–0.79, P<0.001; RR 1.85, 95 % CI 1.59–2.15, P<0.01, respectively).
- Among the high-dose group studies, one trial reported on the use of bevacizumab in the second-line treatment of NSCLC. After exclusion of this second-line trial, the results indicated that high doses of bevacizumab significantly improved PFS and ORR (HR 0.71, 95 % CI 0.64–0.79, P<0.001; RR 1.89, 95 % CI 1.61–2.22, P<0.001, respectively), and simultaneously prolonged OS although the difference was not significant (HR 0.90, 95 % CI 0.82–0.99, P = 0.06).
- Low doses of bevacizumab did not improve OS (HR 0.91, 95 % CI 0.77–1.07, P = 0.263), only bringing moderate benefit to PFS and ORR (HR 0.85, 95 % CI 0.72–1.00, P = 0.049; RR 1.60, 95 % CI 1.28–2.0, P<0.001).



Overall survival



PFS

Toxizität

The results indicated that high doses of bevacizumab increased the risk of the CG3 adverse events of leukopenia (RR 1.287, 95 % CI 1.109–1.493, P = 0.001), hypertension (RR 10.306, 95 % CI 4.889–21.725, P<0.01); proteinuria (RR 11.522, 95 % CI 2.377–55.85, P = 0.002), and bleeding events (RR 3.003, 95 % CI 1.508–5.979, P = 0.002). The low-dose bevacizumab group generally showed a lower risk than the high-dose group, and a significantly increased risk of CG3 leukopenia (RR 1.241, 95 % CI 1.019–1.513, P = 0.032), hypertension (RR 3.429, 95 % CI 1.493–7.877, P = 0.004), and bleeding events (RR 3.429, 95 % CI 1.493–7.877, P = 0.005) compared with chemotherapy alone; however, unlike the high-dose bevacizumab group, the low-dose group did not show increased risk of proteinuria (RR 3.115, 95 % CI 0.327–29.672, P = 0.323).

4. Fazit der Autoren:

In conclusion, the addition of bevacizumab to chemotherapy or erlotinib can significantly improve PFS and ORR in the first- and second-line treatment of advanced NSCLC, with an acceptable and tolerated risk of bleeding events, hypertension, proteinuria, and rash. Bevacizumab plus chemotherapy can also provide an OS benefit; however, whether bevacizumab plus erlotinib can prolong OS needs further validation.

Soria JC et al., 2013 [46].

Systematic Review and meta-analysis of randomised,

1. Fragestellung

To further assess the efficacy (in terms of OS and PFS) and toxicity of bevacizumab used in combination with platinum-based chemotherapy, compared with chemotherapy alone, in the first-line treatment of patients with advanced NSCLC

2. Methodik

<p>phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer</p>	<p>Population: patients with inoperable locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic NSCLC</p> <p>Intervention: first-line bevacizumab plus platinum-based chemotherapy</p> <p>Komparator: chemotherapy alone (platinum-based) without bevacizumab</p> <p>Endpunkte: OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum: bis 04/ 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Phase II und III Studien (2 194)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of trials and the risk of bias were assessed by considering randomisation methods, stratification factors, blinding, follow-up and intention-to-treat analysis.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Random-effect models were used in cases of significant and unexplained heterogeneity. The chi-squared heterogeneity test was used to test for gross statistical heterogeneity between the trials. The I2 statistic (0%–100%) was used to assess the proportion of variability in the results that was attributable to heterogeneity between the trials</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>
---	---

Trial	Design, main inclusion/exclusion criteria, primary end point	Treatment arms ^a	N analysed /randomly assigned patients
AVF-0757g [24]	Design: open-label, parallel-group, multicentre, blinded assessment phase II Inclusion criteria: histologically confirmed stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS ≤2; life expectancy ≥3 months; no previous chemotherapy, biological therapy or radiotherapy. Exclusions included: CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles (i.e. 9 weeks) for the first six cycles and every four cycles (12 weeks) thereafter	Bevacizumab 7.5 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	32/32 34/35 32/32
ECOG 4599 [21]	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, predominantly non-squamous stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS 0-1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), tumours invading or abutting major blood vessels, CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: OS Tumour assessment: every two cycles (i.e. every 6 weeks) for 24 weeks and then every three cycles thereafter	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	434/434 444/444
AVAIL [22]	Design: double-blind, parallel-group, multicentre, international, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, stage IIIB (with supraventricular lymph node metastasis, or malignant pleural or pericardial effusion), stage IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0-1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles	Bevacizumab 7.5 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Bevacizumab 15 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Cisplatin + gemcitabine + placebo (low or high dose)	345/345 351/351 347/347
JO19907 [31]	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase II Inclusion criteria: previously untreated stage IIIB (with pleural and/or pericardial effusion and/or pleural dissemination), IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0-1. Exclusions included haemoptysis and CNS metastasis, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every 6 weeks for the first 18 weeks and every 9 weeks thereafter	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	117/121 58/59

^aDoses: carboplatin, dosed to a target area under the curve of 6 mg/ml/min; paclitaxel, 200 mg/m²; cisplatin, 80 mg/m²; gemcitabine, 1250 mg/m². In all trials, treatment was administered in 3-week cycles for up to six cycles, or until disease progression or unacceptable toxicity. Patients who completed six cycles of bevacizumab-containing therapy in ECOG 4599, AVAIL and JO19907 then received bevacizumab monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. In AVF-0757g, non-progressing patients randomly assigned to bevacizumab could receive up to 18 doses of bevacizumab following the initial six cycles. Patients in the control arms were permitted to receive bevacizumab (15 mg/kg) on disease progression.

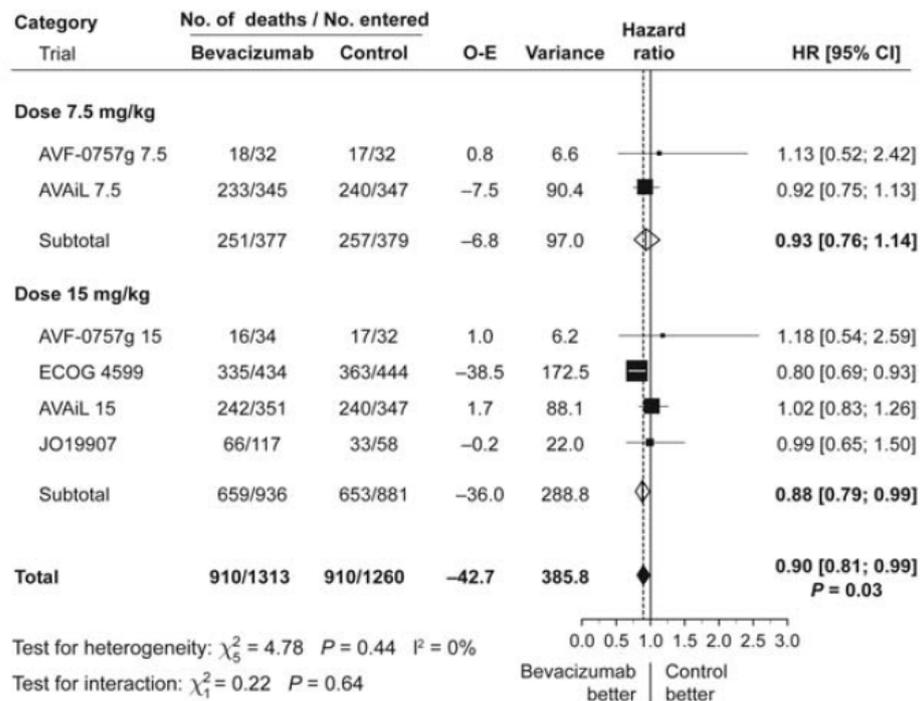
^bExperimental arm.

CNS, central nervous system; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

All trials used central randomisation stratified using between one and four factors (Table 2). Only one trial was doubleblind. For the main end point of this study, OS, an objective end point, the absence of blinding was not a problem. The proportion of randomly assigned patients excluded from the analysis by trial ranged from 0% to <3% and overall was 0.3%. Follow-up was good without clear imbalance between arms.

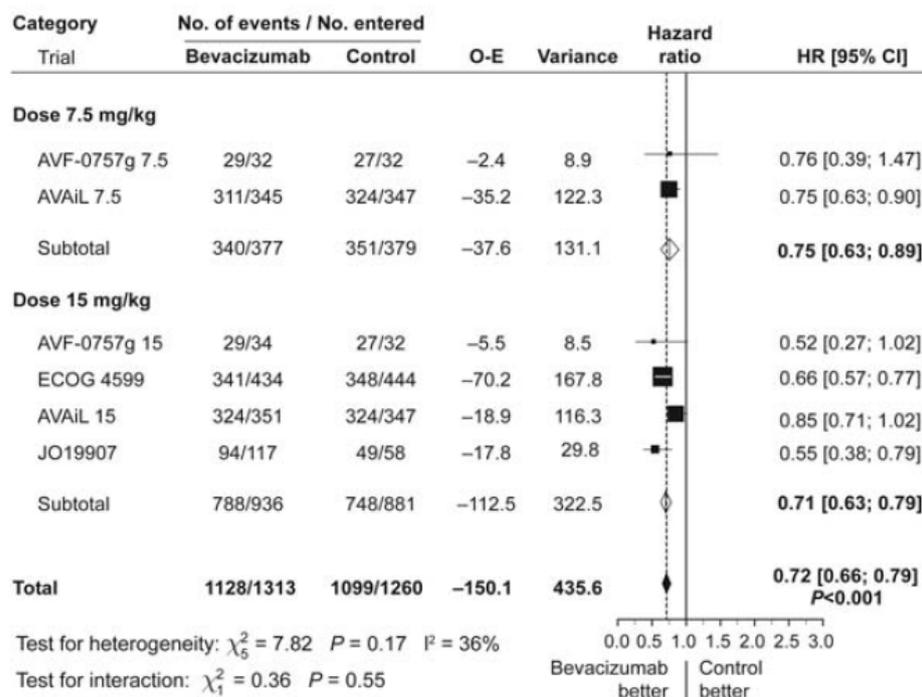
Overall survival (4 trials, 2.194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone, with HR of 0.90 (95% CI 0.81, 0.99; p = 0.03, I²=0%). No significant difference between the two Bevacizumab doses (7.5 mg, 15 mg).



PFS (4 trials, 2.194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone HR of 0.72 (95% CI 0.66, 0.79; *P* < 0.001).



Toxicity:

Bevacizumab significantly increased the risk of grade ≥ 3 events of proteinuria (OR 4.81; 95% CI 2.28, 10.1), hypertension (OR 3.69; 95% CI 2.49, 5.47), haemorrhagic events (OR 2.67; 95% CI 1.63, 4.39), neutropenia (OR 1.53; 95% CI 1.25, 1.87) and febrile neutropenia (OR 1.72; 95% CI 1.01, 2.95), compared with

	<p>chemotherapy alone</p> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The effect on OS was greater in adenocarcinoma, compared with other histological types, while that on OS and PFS was greater in patients with a loss in body weight of $\leq 5\%$, compared with $>5\%$.</p> <p>In conclusion, this meta-analysis of randomised studies indicates that bevacizumab significantly prolonged OS and PFS when added to standard platinum-based chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced NSCLC, with no unexpected toxicity patterns being evident.</p>
<p>Mörth C et al., 2014 [30].</p> <p>Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies</p> <p><u>Siehe auch:</u></p> <p>Luo et al. 2015 [28].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study was to compare the efficacy and tolerability of first-line treatment with combination versus single agent chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) 2</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>advanced NSCLC mit PS 2</p> <p>Intervention:</p> <p>combination chemotherapy</p> <p>Komparator:</p> <p>single agent chemotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <p>OS, PFS, ORR</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>Bis 07/213</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>12 (1114)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Cochrane's risk of bias tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>MÖRTH et al.</u></p>

Table 1
Characteristics of eligible trials.

Author [trial name] (ref)	Study phase	Treatment arms	Dose and schedule of chemotherapy	PS analysis	No of patients
Kosmidis [8]	II	Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 14, q4w	Dedicated to PS 2	47
Morabito [CAPPA-2] [9]	III	Carboplatin-Gemcitabine	3 AUC - 1250 mg/m ² day 1 + 14, q4w	Dedicated to PS 2	43
		Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w		28
Reynolds [USO-03012] [10]	III	Cisplatin-Gemcitabine	60-1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	29
		Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w		85
Zukin [11]	III	Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC - 1000 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	85
Comella [SICOG 9909] [14]	III	Pemetrexed	500 mg/m ² day 1, q3w	Subgroup analysis	102
		Carboplatin-Pemetrexed	5 AUC - 500 mg/m ² day 1, q3w		103
Georgoulas [15]	III	Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w	Subgroup analysis	19
		Paclitaxel	100 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w		22
Hainsworth [16]	III	Gemcitabine-Paclitaxel	1000 mg/m ² -80 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subgroup analysis	15
		Gemcitabine-Vinorelbine	1000 mg/m ² -25 mg/m ² day 1 + 8, q3w		21
Le Chevalier [17]	III	Docetaxel	100 mg/m ² day 1, q3w	Subgroup analysis	15
		Cisplatin-Docetaxel	80 mg/m ² day 2-100 mg/m ² day 1, q3w		15
Lilenbaum [CALGB 9730] [18]	III	Docetaxel	36 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w	Subgroup analysis	57
		Docetaxel-Gemcitabine	30 mg/m ² -800 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w		65
Perrone [MILES] [19]	III	Vinorelbine	30 mg/m ² weekly	Subgroup analysis	46
		Cisplatin-Vinorelbine	120 mg/m ² day 1 + 29 -> q6w, 30 mg/m ² weekly		42
Quoix [IFCT-0501] [20]	III	Cisplatin-Vindesine	120 mg/m ² day 1 + 29 -> q6w, 3 mg/m ² weekly for 6 wk -> q2w	Subgroup analysis	33
		Paclitaxel	225 mg/m ² day 1, q3w		50
Sederholm [21]	III	Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC-225 mg/m ² day 1, q3w	Subgroup analysis	49
		Vinorelbine	30 mg/m ² day 1 + 8, q3w		45
Sederholm [21]	III	Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subgroup analysis	41
		Vinorelbine-Gemcitabine	25-1000 mg/m ² day 1 + 8, q3w		44
Sederholm [21]	III	Gemcitabine or Vinorelbine	1150 mg/m ² day 1 + 8, q3w or 25 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subgroup analysis	62
		Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC day 1-90 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w		61
Sederholm [21]	III	Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subgroup analysis	20
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC day 1-1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w		24

Abbreviations: ref: reference; PS: performance status; No: number; q4w: every 4 weeks; q3w: every 3 weeks; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; ORR: objective response rate.

no statistical heterogeneity was observed

OS (11 Studien, 1114 Patienten):

- significant improvement in OS in favor of combination treatment compared with single-agent chemotherapy (HR:0.79, 95% CI: 0.71–0.88, p-value < 0.001)
- both for studies dedicated to patients with PS 2 and those that performed subgroup analysis based on PS (HR: 0.73, 95% CI: 0.62–0.87 for studies dedicated to PS 2 and HR: 0.83, 95% CI: 0.72–0.96 for studies with subgroup analysis, p-value for subgroup difference = 0.30)
- improvement in OS was more pronounced in trials with platinum-based combination versus single-agent therapy (HR: 0.71, 95% CI: 0.61–0.81) while no difference was observed in studies with non-platinum based combination (HR: 0.96, 95% CI: 0.80–1.15) (p-value for subgroup difference = 0.009)

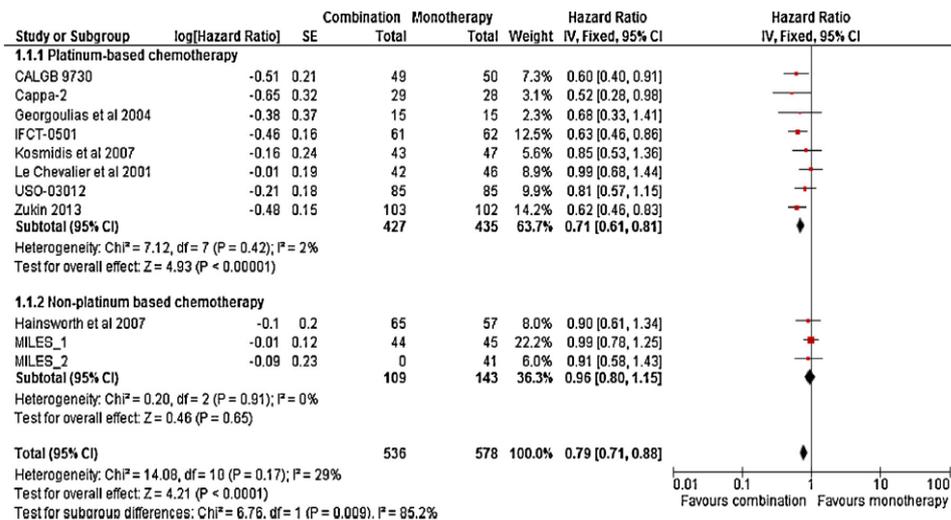


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms). The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates the summary hazard ratio. Values lower than one indicate survival advantage of combination chemotherapy.

PFS (5 Studien, 522 Patienten)

combination chemotherapy resulted in statistically significant longer PFS compared with single agent chemotherapy(HR: 0.61, 95% CI: 0.45–0.84, p-value = 0.002)

ORR (8 Studien, 822 Patienten)

was higher in patients that received combination chemotherapy compared with those received single agent (OR: 2.20, 95% CI:1.42–3.39, p-value < 0.001)

grades III and IV toxicity (4 Studien)

Due to lack of adequate data, we could not perform meta-analysis on the incidence of other toxicities.

Table 2
Meta-analyses of grade III–IV adverse events.

Toxicity grade III–IV	No of studies	No of patients analyzed	Pooled OR (95% CI)	p-Value
Hematologic				
Anemia	4	519	3.12 (1.55–6.27)	0.001
Trombocytopenia	4	519	12.81 (4.65–33.10)	<0.001
Neutropenia	4	519	7.91 (3.97–15.78)	<0.001
Non-hematologic				
Febrile neutropenia	3	432	0.32 (0.05–2.06)	0.23
Fatigue	3	349	0.75 (0.40–1.40)	0.36
Nausea	3	432	1.21 (0.05–29.34)	0.91

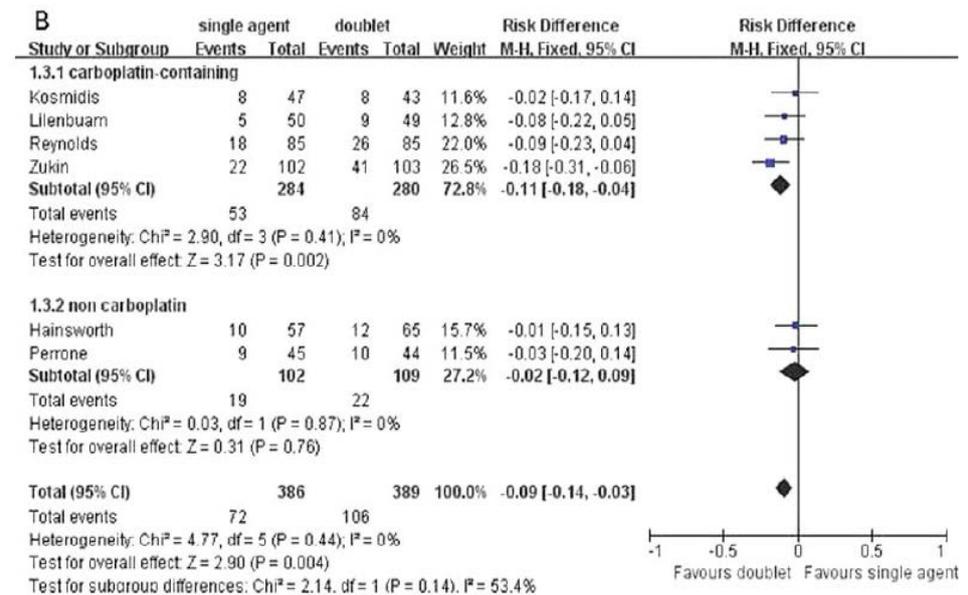
Abbreviations: No: number; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Luo et al.

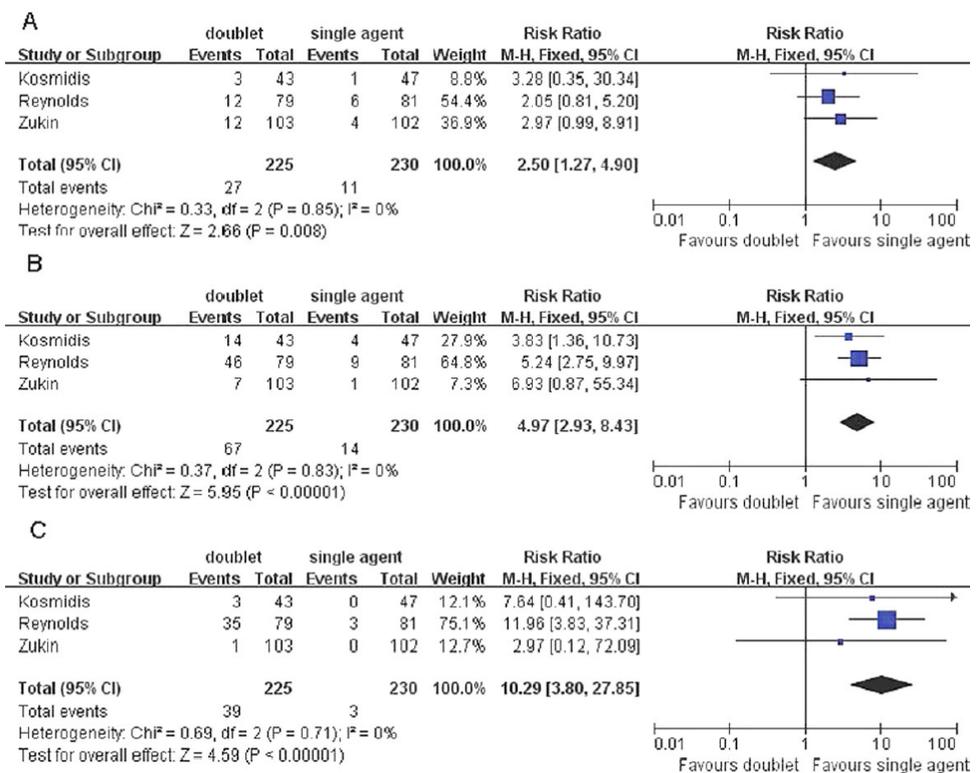
Mortalität:

Für OS vergleichbare Ergebnisse wie Mörth et al.

1-Jahres-Überlebensrate: stat. signifikanter Vorteil mit platinhaltiger Chemotherapie. Kein Unterschied mit nicht-platinhaltiger Chemotherapie



Toxizität:



4. Fazit der Autoren

Mörth et al.: This is the first meta-analysis on the role of combination compared to single-agent chemotherapy as first-line in patients with advanced NSCLC and PS 2. A clear benefit in overall survival was observed in favor of combination chemotherapy. This benefit was substantial irrespectively the type of study. As expected, hematological toxicity was higher in combination chemotherapy. However, the number of deaths due to chemotherapy was low. The observed survival benefit was pronounced when a platinum-based combination was used but disappeared in non-platinum based combinations.

This meta-analysis provides evidence supporting the use of combination chemotherapy in patients with NSCLC and PS 2. However, the patients should be informed about the higher risk for toxicity with the combination chemotherapy and the final treatment strategy should be individualized

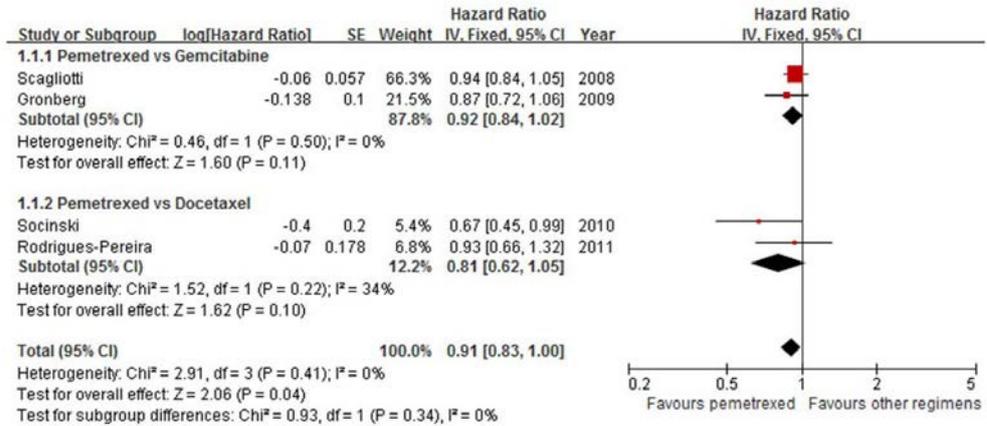
Luo et al.: In conclusion, the results from our meta-analysis imply that carboplatin-containing doublet chemotherapy may well be superior to non-carboplatin containing treatment. Additional prospective clinical trials are warranted to evaluate treatment combinations.

5. Hinweise durch FB Med

Die Ergebnisse von Luo et al. sind mit den Ergebnissen von Mörth et al. vergleichbar. Alle in Luo eingeschlossenen Studien (insgesamt 6) wurden auch in Mörth eingeschlossen, jedoch wurden in Mörth noch 6 weitere Studien

	<p>eingeschlossen. Diese Diskrepanz lässt sich weder durch den Suchzeitraum noch durch andere Parameter erklären. Luo fand, ohne dies explizit in den Ein- und Ausschlussgründen zu nennen, ausschließlich Studien zu Carboplatin, während bei Mörth auch Studien zu Cisplatin eingeschlossen wurden. Luo untersuchte neben OS auch Ansprechen und die 1-Jahres Überlebensrate.</p>																																																																									
<p>Li M, et.al. 2012 [25]. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung To compare the efficacy and toxicities of pemetrexed plus platinum with other platinum regimens in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: previously untreated NSCLC patients stage IIIB or IV</p> <p>Intervention: pemetrexed plus cisplatin or carboplatin chemotherapy (PPC)</p> <p>Komparator: third-generation agents plus cisplatin or carboplatin regimens (PBR)</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, Response, Toxizität</p> <p>Suchzeitraum: Bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2518)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p> <p>Heterogenität: I²</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1. Characteristics of Studies Included in the Meta-analysis.</p> <table border="1" data-bbox="427 1585 1390 1809"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Quality (Scores)</th> <th>Therapy</th> <th>n</th> <th>Age Median</th> <th>Male (%)</th> <th>Stage IIIB(%)</th> <th>Stage IV(%)</th> <th>Non-squ (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Scagliotti et al. [7]</td> <td rowspan="2">3</td> <td>PEM- 500 mg/m2 d1+P-75 mg/m2 d1, q3w</td> <td>862</td> <td>61.1</td> <td>70.2</td> <td>23.8</td> <td>76.2</td> <td>71.7</td> </tr> <tr> <td>GEM-1,250 mg/m2 d1,8+P-75 mg/m2 d1, q3w</td> <td>863</td> <td>61.0</td> <td>70.1</td> <td>24.3</td> <td>75.7</td> <td>73.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Gronberg et al. [9]</td> <td rowspan="2">3</td> <td>PEM- 500 mg/m2 d1+P-#-AUC 5 d1, q3w</td> <td>219</td> <td>64</td> <td>56</td> <td>29</td> <td>71</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>GEM-1,000 mg/m2 d1,8+P-#-AUC 5 d1, q3w</td> <td>217</td> <td>66</td> <td>59</td> <td>28</td> <td>72</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Socinski et al. [10]</td> <td rowspan="2">2</td> <td>PEM- 500 mg/m2 d1+P-#-AUC 6 d1, q3w</td> <td>74</td> <td>66</td> <td>55</td> <td>7</td> <td>93</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>Doc-75 mg/m2 d1+P-#-AUC 6 d1, q3w</td> <td>72</td> <td>65</td> <td>58</td> <td>8</td> <td>92</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rodrigues-Pereira et al. [17]</td> <td rowspan="2">3</td> <td>PEM- 500 mg/m2 d1+P-#-AUC 5 d1, q3w</td> <td>106</td> <td>60.1</td> <td>60.4</td> <td>16</td> <td>84</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Doc-75 mg/m2 d1+P-#-AUC 5 d1, q3w</td> <td>105</td> <td>58.9</td> <td>47.6</td> <td>21.9</td> <td>78.1</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>OS (4 RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikanter Vorteil der Pemetrexed-Regime (HR=0.91, 95% CI:0.83–1.00, p=0.04; I²=0) • Subgroup analysis was conducted according to the different drugs used in PBR. Compared with gemcitabine or docetaxel plus platinum, PPC showed a 	Study	Quality (Scores)	Therapy	n	Age Median	Male (%)	Stage IIIB(%)	Stage IV(%)	Non-squ (%)	Scagliotti et al. [7]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P-75 mg/m2 d1, q3w	862	61.1	70.2	23.8	76.2	71.7	GEM-1,250 mg/m2 d1,8+P-75 mg/m2 d1, q3w	863	61.0	70.1	24.3	75.7	73.5	Gronberg et al. [9]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P-#-AUC 5 d1, q3w	219	64	56	29	71	74	GEM-1,000 mg/m2 d1,8+P-#-AUC 5 d1, q3w	217	66	59	28	72	77	Socinski et al. [10]	2	PEM- 500 mg/m2 d1+P-#-AUC 6 d1, q3w	74	66	55	7	93	70	Doc-75 mg/m2 d1+P-#-AUC 6 d1, q3w	72	65	58	8	92	81	Rodrigues-Pereira et al. [17]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P-#-AUC 5 d1, q3w	106	60.1	60.4	16	84	100	Doc-75 mg/m2 d1+P-#-AUC 5 d1, q3w	105	58.9	47.6	21.9	78.1	100
Study	Quality (Scores)	Therapy	n	Age Median	Male (%)	Stage IIIB(%)	Stage IV(%)	Non-squ (%)																																																																		
Scagliotti et al. [7]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P-75 mg/m2 d1, q3w	862	61.1	70.2	23.8	76.2	71.7																																																																		
		GEM-1,250 mg/m2 d1,8+P-75 mg/m2 d1, q3w	863	61.0	70.1	24.3	75.7	73.5																																																																		
Gronberg et al. [9]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P-#-AUC 5 d1, q3w	219	64	56	29	71	74																																																																		
		GEM-1,000 mg/m2 d1,8+P-#-AUC 5 d1, q3w	217	66	59	28	72	77																																																																		
Socinski et al. [10]	2	PEM- 500 mg/m2 d1+P-#-AUC 6 d1, q3w	74	66	55	7	93	70																																																																		
		Doc-75 mg/m2 d1+P-#-AUC 6 d1, q3w	72	65	58	8	92	81																																																																		
Rodrigues-Pereira et al. [17]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P-#-AUC 5 d1, q3w	106	60.1	60.4	16	84	100																																																																		
		Doc-75 mg/m2 d1+P-#-AUC 5 d1, q3w	105	58.9	47.6	21.9	78.1	100																																																																		

beneficial trend in terms of OS despite a lack of statistical significance (HR = 0.92, 95% CI: 0.84–1.02, p = 0.11; HR= 0.81, 95% CI: 0.62–1.05, p = 0.10, respectively). There was no evidence of heterogeneity between the studies (I² = 0%, p= 0.50; I² = 34%, p = 0.22, respectively). There was no evidence of statistical interaction between the two subgroups (p= 0.36).



PFS (2 RCTs): Kein Unterschied

Toxizität:

- **Hematological Toxicity:** Chemotherapy toxicity was described as patients experiencing grade 3–4 toxicity. Compared with other PBR, PPC led to less grade 3–4 neutropenia and leukopenia (OR = 0.50, 95% CI: 0.34–0.74, p = 0.0005; OR=0.41, 95% CI: 0.25–0.65, p= 0.0002, respectively). Compared with the gemcitabine-based regimen, a statistically significant decrease in thrombocytopenia but not in anemia was observed (OR = 0.28, 95% CI: 0.21–0.37, p,0.00001; OR= 0.72, 95% CI: 0.39–1.34, p= 0.30, respectively). Compared with the docetaxel-based regimen, a statistically significant increase in thrombocytopenia and anemia was observed (OR = 5.75, 95% CI: 2.45–13.52, p,0.0001; OR= 9.95, 95% CI: 2.94–33.68, p = 0.0002, respectively). The pooled ORs for hematological toxicity were performed using the random-effort model because of heterogeneities.
- **Non-hematological Toxicity:** Compared with other PBR, PPC led to more grade 3–4 nausea (OR = 1.63, 95% CI: 1.11–2.39, p= 0.01) but not vomiting and diarrhea (OR = 0.98, 95% CI: 0.67–1.44, p= 0.92; OR=0.24, 95% CI: 0.05–1.13, p= 0.07, respectively). There was no significant heterogeneity for all the nonhematological toxicity analyses.

4. Fazit der Autoren

The main finding of the present meta-analysis is that PPC improved OS homogenously and significantly, when compared with other PBR, with a 9% reduction in the risk of death. But the subgroup meta-analysis concerning gemcitabine and docetaxel failed to show positive benefits in PPC. Although the association between histology and survival in NSCLC is controversial, our results

	<p>show a significant 13% OS improvement in non-squamous patients treated with pemetrexed. There were more non-squamous patients than squamous patients in the selected four trials (from 70% to 100%), implying that non-squamous patients might play a greater role in the meta-analysis of OS for all NSCLC patients.</p> <p>In conclusion, this meta-analysis demonstrates that PPC in the first-line setting leads to a significant survival advantage for advanced NSCLC patients and non-squamous patients compared with other PBR. Taking into account less toxicity (such as neutropenia and leukopenia), PPC could be considered as the firstline treatment option for patients with advanced NSCLC, especially those with non-squamous histology.</p>
<p>Jiang J et al., 2013 [23].</p> <p>Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to compare the efficacy and toxicity of paclitaxel plus platinum (TP) with gemcitabine plus platinum (GP) in untreated advanced non-small-cell lung cancer by a meta-analysis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>patients must be cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage, patients must be <u>chemotherapy-naive</u></p> <p>Intervention:</p> <p>paclitaxel plus platinum (TP)</p> <p>Komparator:</p> <p>gemcitabine plus platinum (GP)</p> <p>Endpunkt:</p> <p>efficacy, toxicity</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>6 (n=2.793)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Jadad</p> <p>Heterogenität: I²</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>As there were no double-blind trials, the highest quality scores of the 6 trials according to Jadad's method were 3, and all 6 trials scored 3.</p> <p>Kein Publikationsbias</p>

Table 1 Characteristics of the 6 trials eligible for the meta-analysis									
Study ID [references]	Regimens	n(ITT)	n(t)	Male (%)	PS 0-1 (%)	Median age (years)	SCC (%)	IV or recurrent (%)	MST (95 % CI) (months)
Scagliotti2002 [19]	G 1250 mg/m ² d1,8 + P 75 mg/m ² d1	205	205	81.0	95	63	33.0	81.0	9.8 (8.6–11.2)
	T 225 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	204	201	76.0	92	62	32.0	82.0	10.0 (9.0–12.5)
Schiller2002 [20]	G 1000 mg/m ² d1,8,15 + P 100 mg/m ² d1 ^a	301	293	62.0	95	64	–	86.0	8.1 (7.2–9.4)
	T 135 mg/m ² d1 + P 75 mg/m ² d1	303	300	64.0	94	62	–	89.0	7.8 (7.0–8.9)
Smit2003 [21]	T 225 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	299	293	62.0	95	63	–	86.0	8.1 (7.0–9.5)
	G 1250 mg/m ² d1,8 + P 80 mg/m ² d1	160	158	70.6	88.8	57	25.6	79.4	8.9 (7.8–10.5)
Langer2007 [22]	T 175 mg/m ² d1 + P 80 mg/m ² d1	159	154	59.7	88	57	18.9	81.8	8.1 (6.2–9.9)
	G 1000 mg/m ² d1,8 + P 60 mg/m ² d1	49	47	59.0	PS = 2	67	21.0	83.0	6.9
Ohe2007 [23]	T 200 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	54	51	74.0	PS = 2	65	18.0	92.0	6.2
	G 1000 mg/m ² d1,8 + P 80 mg/m ² d1	151	151	69.2	100	61	19.9	79.5	14.0
Treat2010 [24]	T 200 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	150	148	68.3	100	63	21.4	80.7	12.3
	G 1000 mg/m ² d1,8 + C AUC 5.5 d1	379	356	58.3	99.5	64	17.7	90.0	7.9 (7.1–9.2)
	T 225 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	379	366	60.9	98.9	64	16.1	89.4	8.7 (7.7–9.9)

d day, *G* gemcitabine, *T* paclitaxel, *P* cisplatin, *C* carboplatin, *AUC* area under the curve, *n(ITT)* number of patients for the intention-to-treatment analysis, *n(t)* number of patients receiving at least one dose treatment, *PS* performance status according to ECOG/WHO/Zubrod, *SCC* squamous cell carcinoma, *MST* median survival time

^a Repeated every 4 weeks, other regimens repeated every 3 weeks

1-Jahres-Überleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95% CI = 0.90–1.09, p = 0.87; I²=6%)

Gesamtüberleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 1.06, 95% CI = 1.00–1.13, p = 0.07; I²=16%)

Response (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95 % CI = 0.88–1.13, p = 0.92, I²=9%)

Toxicity: Grade 3–4 nausea or vomiting was less frequent in the TP than the GP group (10.5 vs. 17.4 %, RR = 0.53, 95 % CI = 0.35–0.78, p = 0.002). Grade 3–4 sensory neuropathy and fatigue were comparable between the TP and GP arms. Grade 3–4 anemia (8.8 vs. 22.4 %, RR = 0.37, 95 % CI = 0.30–0.45, p<0.00001) and thrombocytopenia (8.8 vs. 47.8 %, RR = 0.20, 95 % CI = 0.14–0.27, p<0.00001) were less frequent in the TP than the GP group.

4. Fazit der Autoren

Paclitaxel plus platinum had similar efficacy and less toxicity compared with gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.

In order to avoid the bias caused by different platinum, we conducted sensitivity analyses after omitting trials in which paclitaxel was compared with gemcitabine combined with a different platinum. All the sensitivity analyses agreed with the above results.

Cui J et al., 2013 [9].
The Efficacy of Bevacizumab Compared with Other Targeted Drugs for

1. Fragestellung
The extent of the benefit of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced nonsmall- cell lung cancer (NSCLC) is still unclear. We performed this meta-analysis to compare the efficacy of bevacizumab with other commonly used targeted drugs for different patients with advanced NSCLC.

2. Methodik

Patients with Advanced NSCLC: A Meta-Analysis from 30 Randomized Controlled Clinical Trials

Population: patients with confirmed stage IIIB, stage IV or recurrent NSCLC based on historical or cytological evidence, 1. und 2. Linie
Intervention: bevacizumab (15 mg/kg) with chemotherapy
Komparator: standard chemotherapy alone
Endpunkt: OS, ORR, PFS **Method:** systematic review and meta-analysis of RCTs (placebo-controlled or other types of superiority trial as well as noninferiority trial) **Suchzeitraum:** 1999 to 2011
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30 (k.A.)
Qualitätsbewertung der Primärstudien: Jadad Score

3. Ergebnisdarstellung

Erste Linie (chemotherapy-naive patients) the pooled OR of response rate was 2.741(95%CI: 2.046, 3.672), the pooled HR for disease progression was 0.645 (95%CI: 0.561, 0.743), the pooled HR for death was 0.790 (95%CI: 0.674, 0.926), respectively

2. Linie adjusted HR for previously-treated patients was 0.680 (95%CI: 0.492, 0.942) EGFR-Status

Table 2. Crude and risk-adjusted hazard ratio of BEV comparing to C/E/G.

patients	Response variable	Treatment group	Number of trials	Crude		Adjusted	
				HR _{Crude}	95%CI	HR _{Adjusted}	95%CI
Chemotherapy-naïve	HR _{PFS}	Bev	3	0.753	(0.570, 0.996)	0.847*	(0.687, 1.043)
		C/E/G	18	1	-	1	-
Previously-treated	HR _{PFS}	Bev	2	0.758	(0.482, 1.191)	0.680*	(0.492,0.942)
		C/E/G	6	1	-	1	-
Chemotherapy-naïve	HR _{OS}	Bev	2	0.774	(0.617, 0.972)	1.151**	(0.828, 1.600)
		C/E/G	18	1	-	1	-
Previously-treated	HR _{OS}	Bev	2	0.985	(0.658, 1.475)	1.262**	(0.927, 1.710)
		C/E/G	6	1	-	1	-

*HR_{adjusted} was adjusted by ln(OR_{CR}).
 **HR_{adjusted} was adjusted by ln(HR_{PFS}).

Among the 30 clinical trials included in the meta-analysis, 25 reported hazard ratios for PFS and OS (HRPFS and HROS) and the corresponding 95% confidence intervals (CIs). For other 5 trials, 3 reported the HRPFS directly and 2 reported the HROS directly. In terms of the efficacy for patients treated with gefitinib (2 trials [15,17] for EGFR-mutated patients among 14 clinical trials), meta-analysis showed that pooled ORORR in EGFRmutated patients was 4.862 (95%CI: 3.064, 7.715; I2= 20.2%; Figure 3) compared to 1.199 (95%CI: 1.003, 1.434; I2 =43.3%) in EGFR untested patients (P,0.001). Pooled HRPFS in EGFRmutated patients (0.379, 95%CI: 0.235, 0.611; I2 = 74.2%) was smaller than that in EGFR untested patients (0.896, 95%CI: 0.738, 1.087; I2 = 79.1%, P= 0.001). In addition, pooled HROS in EGFR-mutated patients was 1.046 (95%CI: 0.509, 2.149; I2 = 63.0%), compared to 1.005 (95%CI: 0.924, 1.093; I2 = 38.5%) in EGFR untested patients (P= 0.914). Therefore, in the following comparison, we compared bevacizumab with other targeted drugs (gefitinib, erlotinib and cetuximab) in EGFR untested patients. However, in terms of HROS, the comparison was made in both EGFR-mutated and EGFR untested patients.

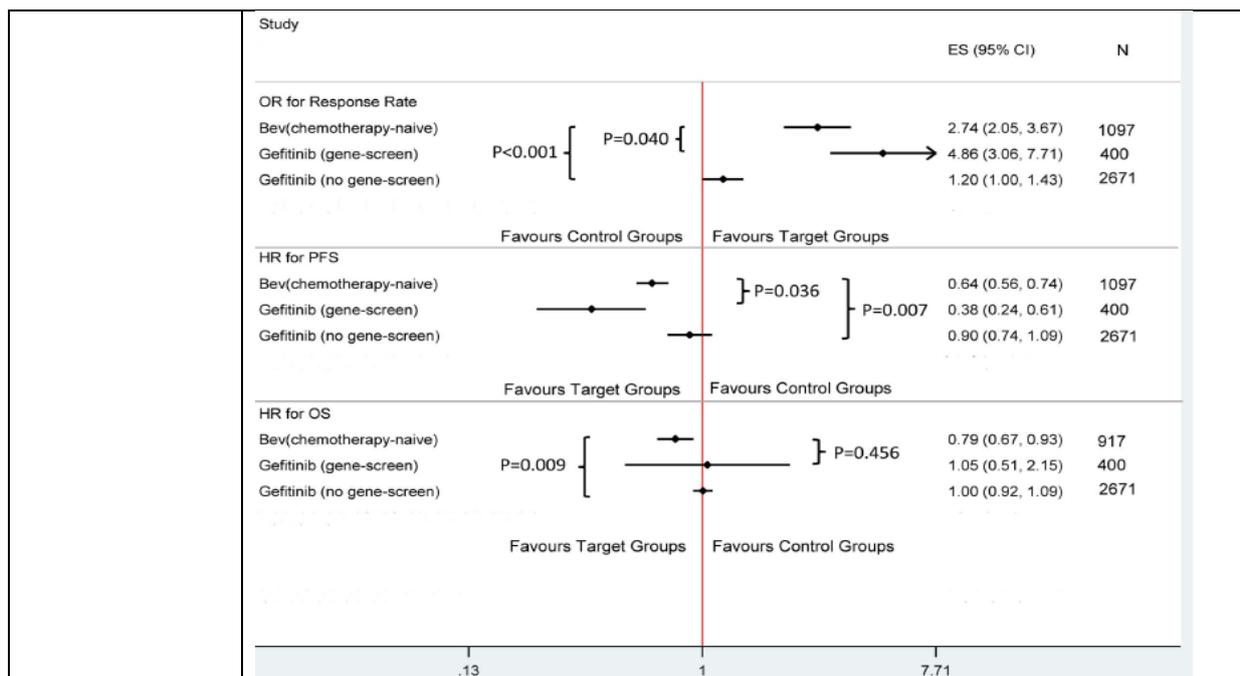


Fig. 3 Response rate, PFS, OS of Bevacizumab versus Gefitinib in NSCLC patients with different EGFR status.

4. Fazit der Autoren:

Our meta-analyses showed that compared to other commonly used targeted drugs, chemotherapy with bevacizumab significantly improved patients' response rate, PFS and OS. In addition, bevacizumab provided significantly higher ORORR, lower HRPFS, and lower HROS among chemotherapy-naive patients, and lower HRPFS among previous treated patients. It was also found that in EGFRmutated patients, gefitinib significantly improved ORORR and reduces HRPFS. However, in general patients with EGFR status untested, bevacizumab showed a clear benefit in ORORR, HRPFS, as well as HROS, compared with gefitinib.

5. Hinweise durch FB Med von den Autoren:

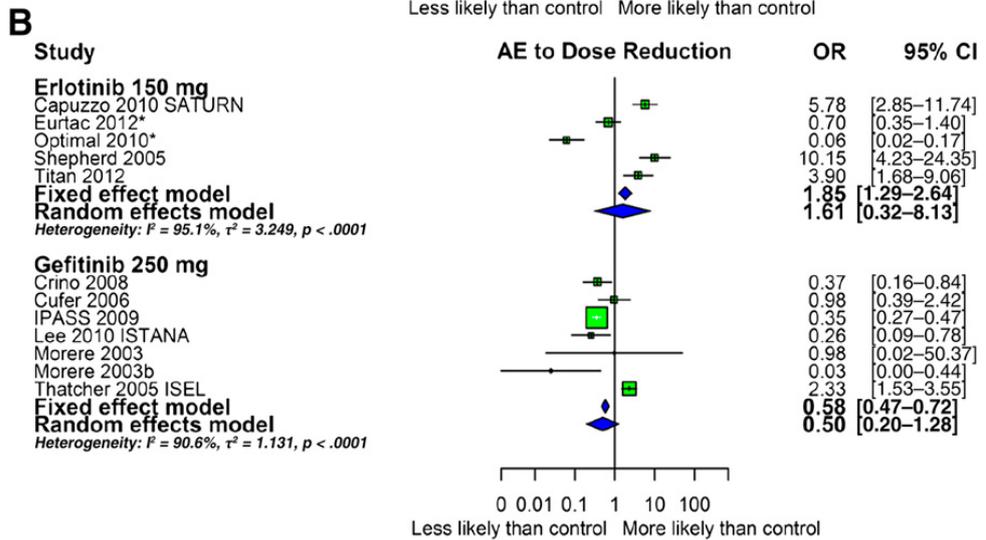
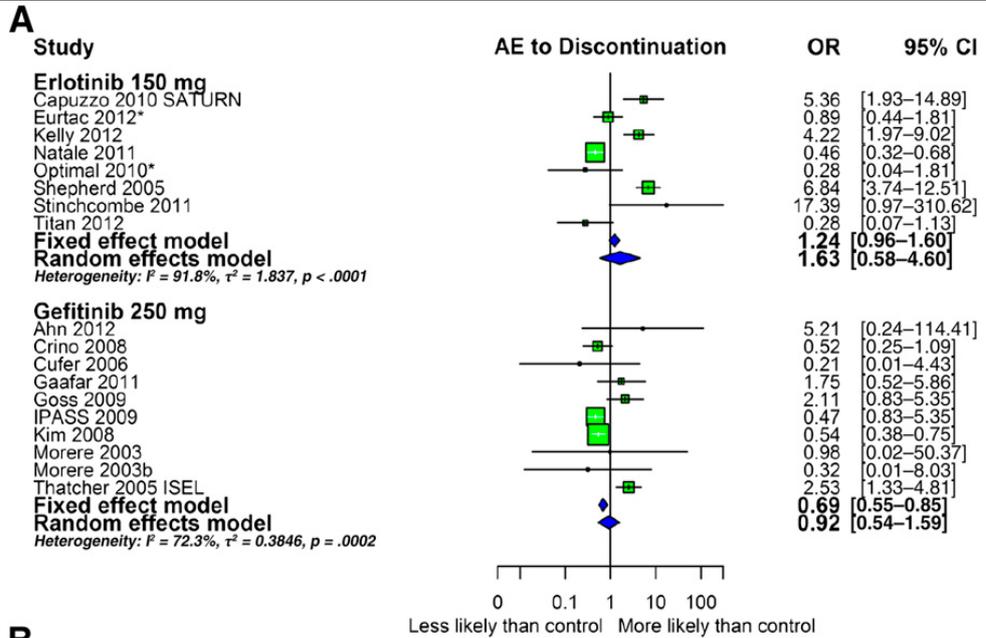
Our study included clinical trials with only slightly different enrollment criteria and patient demographics. However patient characteristics (age, gender, ECOG performance status) were found not to be balanced between groups in a small number of trials. Such patient level difference may lead to heterogeneity in the meta-analysis. Inconsistency of chemotherapies of the control group did exist in this analysis, which could not be eliminated due to the study background. Finally, the clinical trials collected in this study show high heterogeneity.

Burotto M, et al., 2015 [8].
Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and

1. Fragestellung
The objective of this study was to compare the efficacy and toxicity of erlotinib, gefitinib, and afatinib in NSCLC.

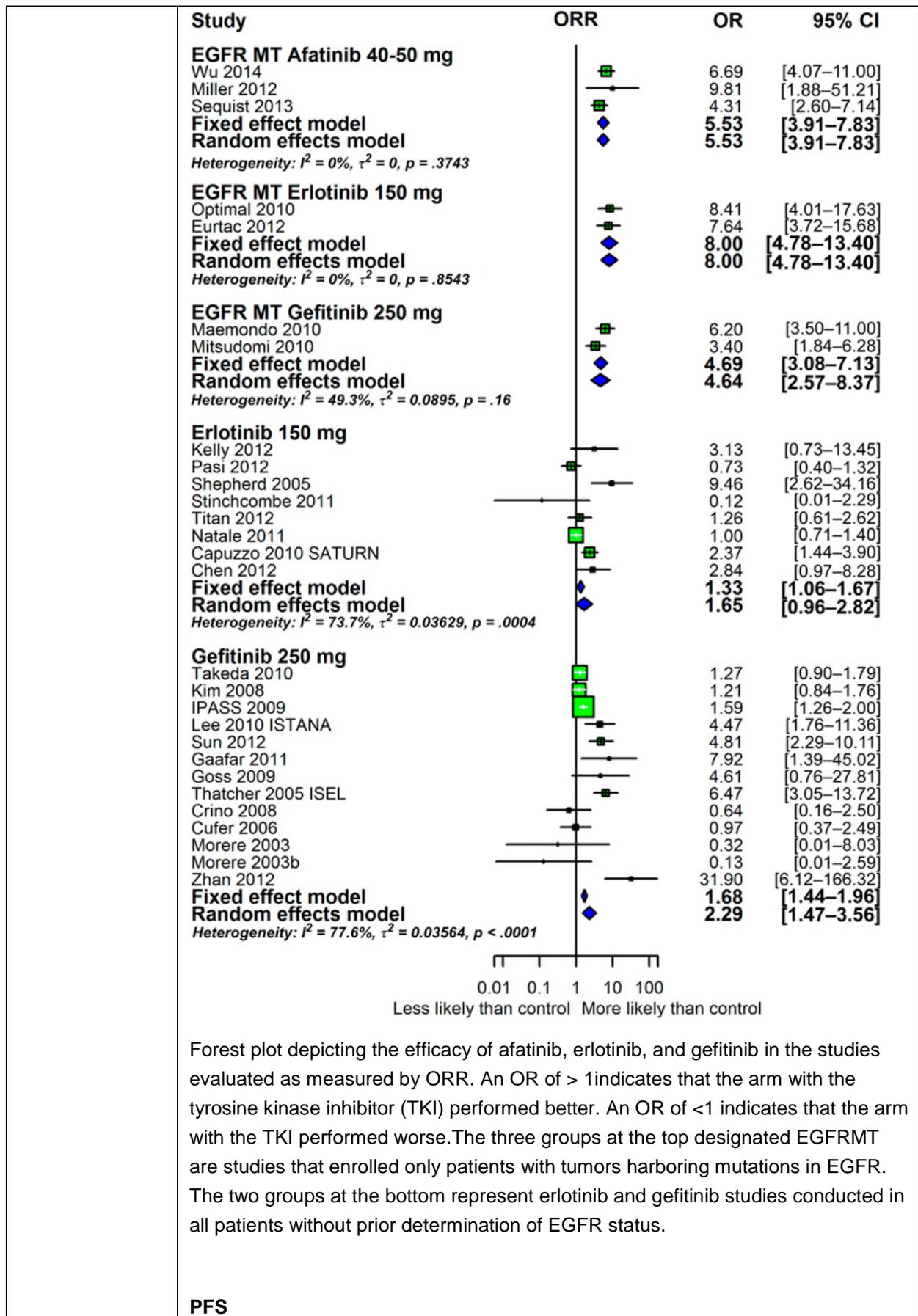
2. Methodik
Population: advanced or metastatic stage IIIB or IV NSCLC according to the sixth American Joint Committee on Cancer classification
Intervention: erlotinib or gefitinib

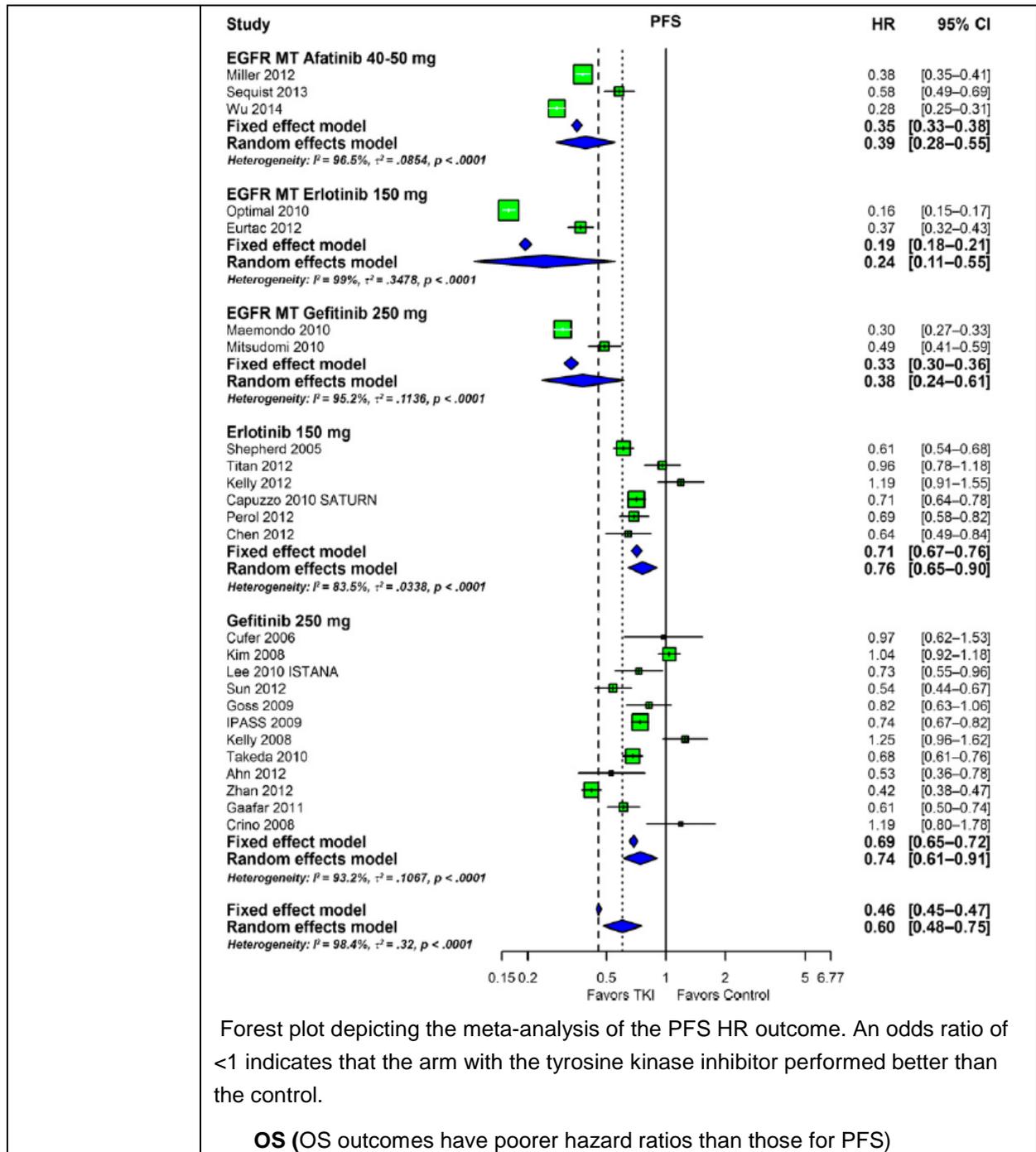
<p>Efficacy of Randomized Clinical Trials</p>	<p>Komparatoren: control arm did not receive erlotinib, gefitinib, or any other TKI</p> <p>Endpunkte: primär: PFS or OS; sekundär: nicht spezifiziert</p> <p>Suchzeitraum: 01/2003 – 12/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Erlotinib: 12/4 227, Gefitinib: 16/7 043</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad-Score (phase II and phase III randomized studies; the treatment arm receiving the EGFR TKI had <40 patients)</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: chi-square test</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: trials had median/mean Jadad scores of 3/3.5 and 3/3 for gefitinib and erlotinib, respectively. 12 erlotinib reports included 7 phase III and 5 randomized phase II trials 16 gefitinib studies were 11 phase III and 5 randomized phase II trials for efficacy analyses comparing median OS and PFS distributions in the experimental arms of the erlotinib and gefitinib studies, we also analyzed trials according to the characteristics of the patients enrolled and the line of treatment, using the following groups: monotherapy in second line, monotherapy in first line (including the four trials in patient with mutated EGFR), maintenance or consolidation in first line, and monotherapy in the elderly population.</p> <p>Toxizität There is no direct comparison between erlotinib and gefitinib. Clinical toxicities, including pruritus, rash, anorexia, diarrhea, nausea, fatigue, mucositis, paronychia, and anemia, were similar between erlotinib and gefitinib, although somestatistical differences were observed.</p>



Forest plot depicting the meta-analysis using fixed-and random-effects models for drug discontinuation and dose reduction due to adverse events. An OR>1 indicates that the outcome was more likely to occur in the arm receiving the tyrosine kinase inhibitor. (A): OR for drug discontinuation. (B): OR for dose reduction.

ORR





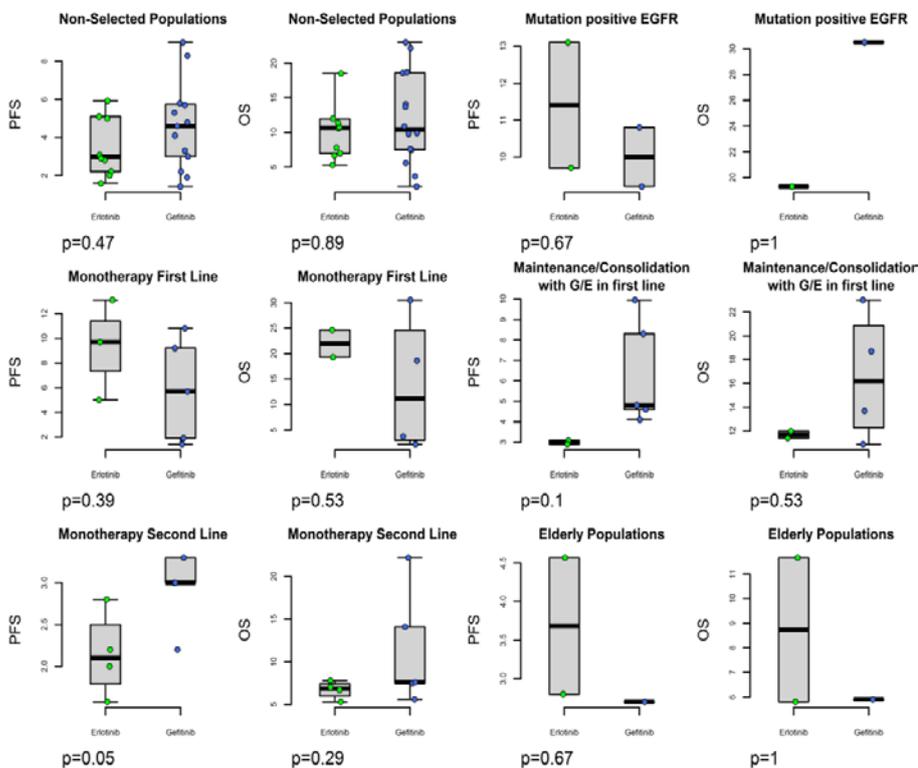
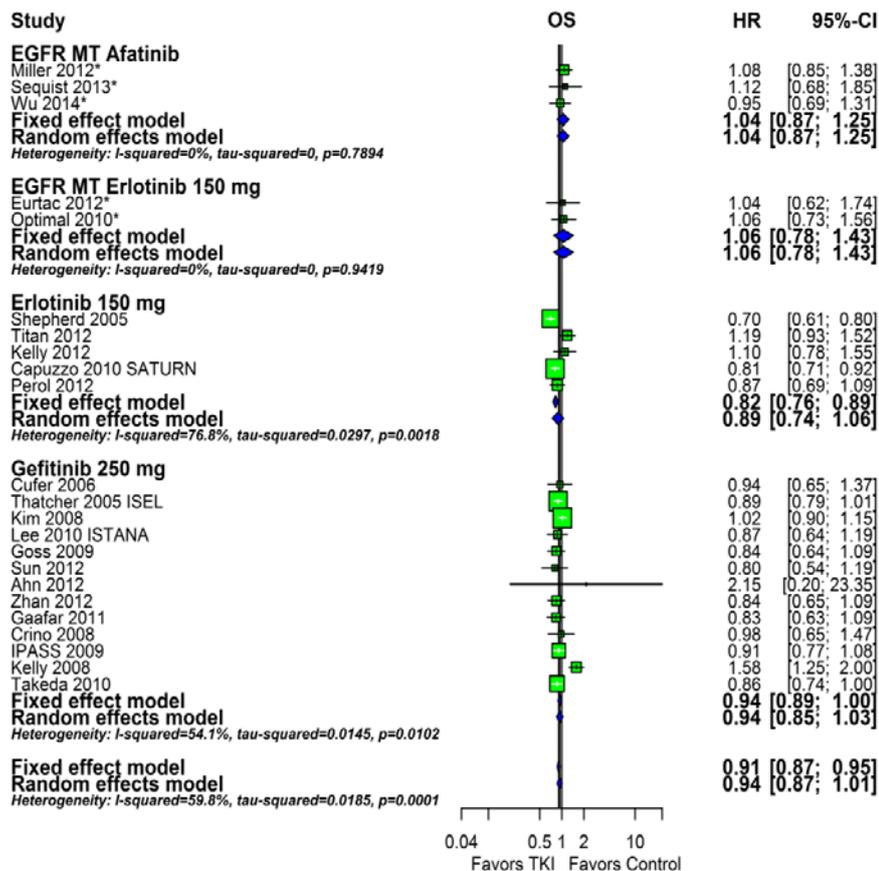


Figure S8: Efficacy analysis in all studies and in various line subgroups comparing the efficacy of erlotinib and gefitinib. Results are presented for both reported

	<p>median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) distributions. Boxplots depict the distributions, including the following attributes: the median (solid bar), interquartile range (IQR, box), the range as 1.5 times the IQR (dashed line, excluding any outliers), and the individual study data overlaid as scatterplots.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Gefitinib has similar activity and toxicity compared with erlotinib and offers a valuable alternative to patients with NSCLC. Afatinib has similar efficacy compared with erlotinib and gefitinib in first-line treatment of tumors harboring EGFR mutations but may be associated with more toxicity, although further studies are needed. Gefitinib deserves consideration for U.S. marketing as a primary treatment for EGFR-mutant NSCLC.</p> <p>5. Hinweise der FBMed von den Autoren:</p> <p>No head-to-head comparisons heterogeneity within subgroups for certain outcomes (i.e., variation between studies exists beyond that for which treatment group accounts) some might argue the 150-mg erlotinib dose is the maximum tolerated dose but that the 250-mg gefitinib dose is not, and this may “penalize” erlotinib; however, these are the approved doses and the doses for which data were available inclusion of patients with and without mutations makes analysis more difficult <i>Anmerkungen der FB Med: Phase II Studien eingeschlossen, Jadad Score aber insgesamt gering DISCLOSURES: The authors indicated no financial relationships.</i></p>
<p>Wang F et al, 2012 [48].</p> <p>Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer, we carried out a meta-analysis of randomized controlled trials.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, patients with known EGFR mutation status Intervention: gefitinib therapy as first-line treatment Komparator: conventional therapy Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 01/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (4656) Qualitätsbewertung der Studien: criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomisation, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses, (5) final analysis reported. Each criterion was rated as yes, no or unclear.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Characteristics of included studies

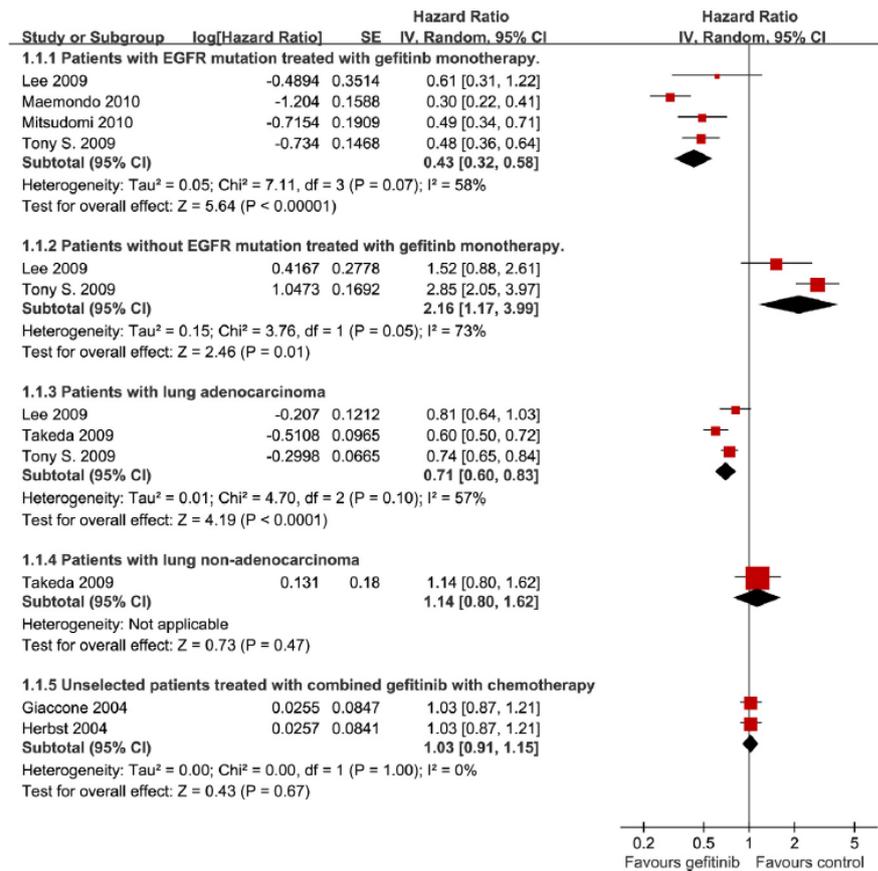
References	n	Gender (%)		Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity
		Male	Female						
Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy									
[14]	E 115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian
	C 115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 3 cycles				
[11]	E 86	31.4	68.6	64 (34–74)	G	Yes	Published	81 days	Asian
	C 86	30.2	69.8	64 (41–75)	CD × (3–6) cycles				
[16]	E 609	20.5	79.5	57 (24–84)	G	Yes	Published	5.6 months	Asian
	C 608	20.9	79.1	57 (25–84)	PC × 6 cycles				
[15]	E 159	–	–	–	G	Yes	Abstract	–	Asian
	C 150	–	–	–	GC × 9 cycles				
Gefitinib combined with systemic chemotherapy									
[10]	E ₁ 365	72.1	27.9	61 (31–85)	(GC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	15.9 months	White†
	E ₂ 365	76.7	23.3	59 (34–83)	(GC + G) × 6 cycles, then G				
	C 363	72.2	27.8	61 (33–81)	GC × 6 cycles				
[9]	E ₁ 347	59.9	40.1	62 (26–82)	(PC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	>12 months	White†
	E ₂ 345	57.7	42.3	61 (27–86)	(PC + G) × 6 cycles, then G				
	C 345	61.4	38.6	63 (31–85)	PC × 6 cycles				
Gefitinib sequential therapy after chemotherapy									
[13]	E 300	64.0	36.0	62 (25–74)	PD × 3 cycles, then G	No	Published	2 years	Asian
	C 298	64.1	35.5	63 (35–74)	PD × 6 cycles				

G, continued gefitinib; PC, paclitaxel carboplatin; CD, cisplatin docetaxel; GC, gemcitabine cisplatin; PD, continued platinum-doublet chemotherapy.

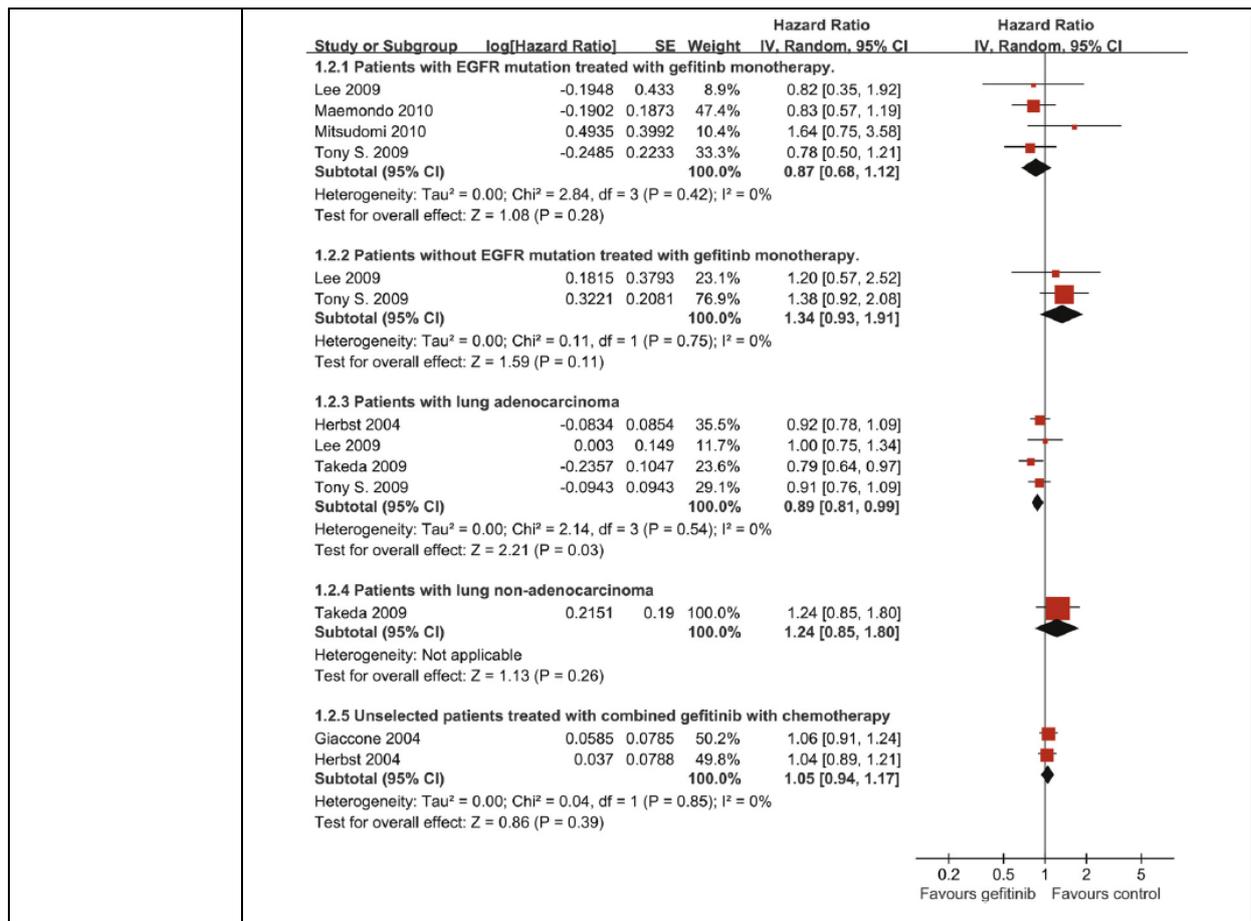
* Patients were selected molecularly or clinically.

† Most patients.

PFS



OS



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, first-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.

Al-Saleh K, et al. 2012 [1].

Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis

1. Fragestellung

We therefore undertook a systematic review and meta-analysis of the available evidence on the efficacy of pemetrexed compared with other chemotherapeutic agents as first- or second-line treatment in advanced nscl.

2. Methodik

Population:

advanced NSCLC (stages iii and iv)

Intervention:

pemetrexed

Komparator:

active treatment or with placebo

Endpunkt:

OS (minimum follow up of 12 months)

Suchzeitraum:

Bis Januar 2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs (4 Studien: compared pemetrexed with another treatment (three in first-line therapy and one in second-line therapy). 1 Studie: compared pemetrexed as maintenance therapy with a placebo control arm.

Qualitätsbewertung der Studien:

conducted in accordance with the Cochrane handbook guidelines

Methodischer Hinweis: a priori hypotheses were established to explore differences in the effectiveness of pemetrexed according to histology (squamous or non-squamous), line of therapy (first or second), and comparator arm (active treatment versus placebo).

3. Ergebnisdarstellung

Eingeschlossen = 5 RCTs (4 Studien: compared pemetrexed with another treatment (three in first-line therapy and one in second-line therapy). 1 Studie: compared pemetrexed as maintenance therapy with a placebo control arm.

Reference	Pts (n)	Regimen	Remarks	Grade and quality
Hanna <i>et al.</i> , 2004 ¹¹	288	Docetaxel 75 mg/m ² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4)	Second line ps 0-2	Moderate No important study limitations Direct
	283	Pemetrexed 500 mg/m ² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4)		No important imprecision Unlikely publication bias +++
Scagliotti <i>et al.</i> , 2008 ¹²	863	Cisplatin 75 mg/m ² on day 1 and gemcitabine 1250 mg/m ² on days 1 and 8 for 6 cycles	First line ps 0-1	Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct
	862	Cisplatin 75 mg/m ² and pemetrexed 500 mg/m ² on day 1 for 6 cycles		No important imprecision Unlikely publication bias ++++
Ciuleanu <i>et al.</i> , 2009 ¹⁴	441	Pemetrexed 500 mg/m ² on day 1 every 21 days till disease progression (median number of cycles: 5)	Maintenance therapy ps 0-1	Moderate-high No important study limitations No important inconsistency Direct
	222	Placebo		No important imprecision Possible publication bias (sponsor heavily involved) +++
Grønberg <i>et al.</i> , 2009 ¹³	217	Gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1 and 8 plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles	First line ps 0-2	Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct
	219	Pemetrexed 500 mg/m ² plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles		No important imprecision Unlikely publication bias +++
Obasaju <i>et al.</i> , 2009 ¹⁵	74	Pemetrexed 500 mg/m ² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles	First line Abstract only 3-Arm trial	Low Serious study limitations No important inconsistency Direct
	72	Docetaxel 75 mg/m ² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles		Imprecision Unlikely publication bias +

ps = Performance status.

OS (5 RCTs):

- Statistisch signifikanter Vorteil in OS for patients treated with pemetrexed compared with either another treatment or placebo [HR: 0.89; 95% CI: 0.80 to 0.99; p=0.04; I²=34%) → no statistically significant heterogeneity (p = 0.19)

OS (4 RCTs; ohne die Erhaltungsstudie):

- Kein statistisch signifikanter Vorteil (pemetrexed vs. active treatment subgroup, HR: 0.93; 95% CI: 0.83 to 1.03; p=0.15; I²=18%)
- The HR for OS was similar whether pemetrexed was used as first- or second-line therapy (hr: 0.89 vs. 0.88; siehe Abb.).

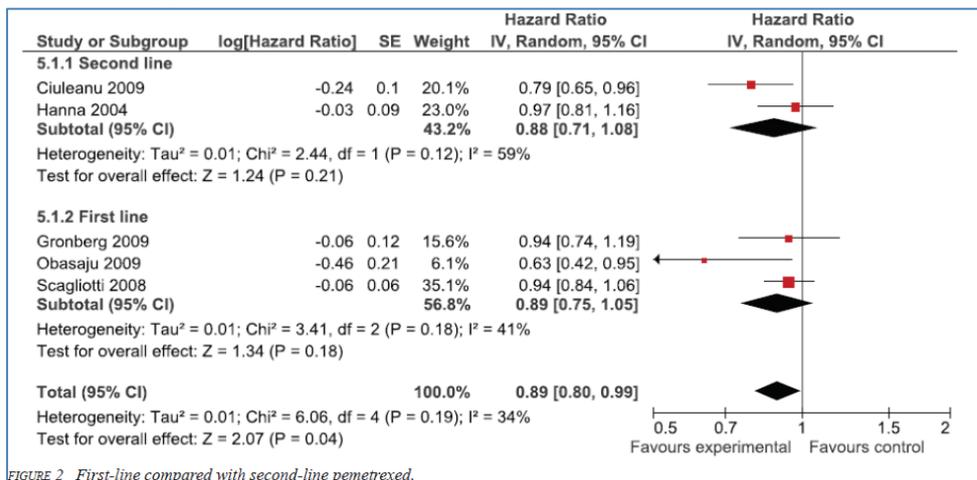


FIGURE 2 First-line compared with second-line pemetrexed.

OS based on histologic subtype (4 RCTs)

- Statistisch signifikanter Vorteil in OS for patients with non-squamous histology receiving pemetrexed (HR: 0.82; 95% CI: 0.73 to 0.91; I² = 12%).
- Three studies reported survival for patients with squamous histology (Figure 4). There was a trend toward inferior survival for patients with squamous histology treated with pemetrexed (HR: 1.19; 95% CI: 0.99 to 1.43) that did not reach statistical significance.

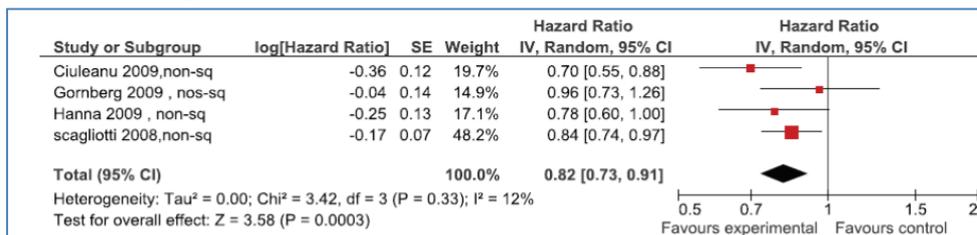


FIGURE 3 Pemetrexed in non-squamous histology.

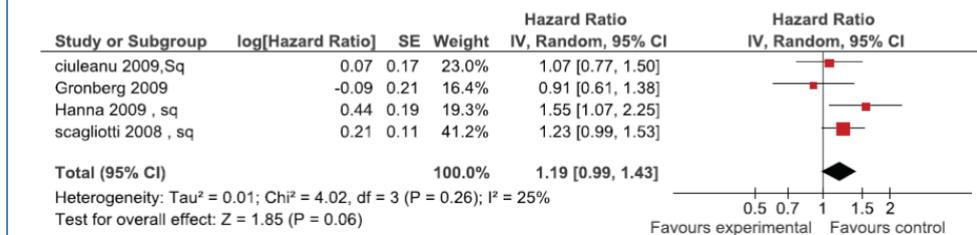


FIGURE 4 Pemetrexed in squamous histology.

Toxizität:

- Nur die aktiv-vergleichenden Studien wurden herangezogen (N=4)

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Hematological Toxicity</u>: lower rate of hematologic toxicity was observed in patients treated with pemetrexed • <u>Neutropenia</u>: [odds ratio (OR): 0.41; 95% ci: 0.18 to 0.93], keeping in mind that all studies mandated vitamin B12 and folic acid supplementation for patients receiving pemetrexed. • <u>Anemia</u>: no significant difference (OR: 1.36; 95% CI: 0.73 to 2.52) <p><u>Alanin-Aminotransferase (ALAT, ALT)</u>: more elevation of was observed (or: 11.68; 95% CI: 0.64 to 212.19), although the confidence interval was wide and statistically nonsignificant.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This meta-analysis systemically examined the effect of pemetrexed on overall survival in patients with advanced nsclc. A significant improvement in overall survival was observed, but the effect was limited to patients with non-squamous histology.</p> <p>Our findings suggest that, in patients with nonsquamous histology, pemetrexed in various combinations is superior to other chemotherapy regimens for the treatment of advanced nsclc. Patients with squamous cancer treated with pemetrexed appear to have inferior survival. Together, those results support the conclusion that histology is an important determinant in the selection of treatment options in advanced nsclc.</p> <p>5. Hinweise FbMed</p> <p>PE has received honoraria and research funding from Eli Lilly and Company. The remaining authors have no financial conflicts of interest to declare.</p>
<p>Brown T, et al. 2013 [7].</p> <p>Clinical effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the clinical effectiveness of first-line CTX in addition to radiotherapy (RT) (CTX-RT vs CTX-RT) for adult patients with locally advanced NSCLC who are suitable for potentially curative treatment.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Chemotherapy-naive adult patients with locally advanced NSCLC.</p> <p>Intervention/ Komperator:</p> <p>Compared any first-line CTX-RT therapy (induction, sequential, concurrent and consolidation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • sequential CTX-RT compared with concurrent CTX-RT • sequential CTX-RT compared with concurrent/consolidation CTX-RT • sequential CTX-RT compared with concurrent CTX-RT with or without consolidation <p>Endpunkt:</p> <p>OS, PFS</p>

Suchzeitraum:

bis September 2010 (American Society for Clinical Oncology (ASCO) was searched from 1998 to 2011)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): N=19

Qualitätsbewertung der Studien:

criteria based on the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in health care (Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: University of York; 2009).

3. Ergebnisdarstellung

Overall methodological quality of included trials was poor, with nearly all trials failing to report relevant methodology; in particular, methods of randomisation, allocation concealment and blinding were inadequately described (ausführliche Qualitätsbewertung siehe Anhang X).

Hinweis: es werden ausschließlich meta-analytische Ergebnisse berichtet

Overall survival data available for inclusion in meta-analyses**Sequential chemoradiation compared with concurrent chemoradiation (n = 4)^{46,51,54,60}**

- 2 Studien wurden für die Meta-Analyse berücksichtigt^{51,54}
- OS advantage for concurrent CTX-RT arms over sequential arms; this result is not statistically significant (HR 0.79; 95% CI 0.50 to 1.25). Visual examination of the forest plot indicates a non-statistically significant chi-squared test for heterogeneity (p = 0.096) and an I2 statistic of 63.9%; the results suggest inconsistency in the direct evidence from the two trials.^{51,54}

51 Zatloukal P, Petruzela L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46:87–98.

54. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemoradiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972–22973). *Eur J Cancer* 2007;43:114–21.

Sequential chemoradiation compared with concurrent/consolidation chemoradiation (n = 4)^{49,52,56,57}

- 3 Studien wurden für die Meta-Analyse berücksichtigt^{49, 56,57}
- The OS HRs for one trial⁴⁹ were extracted directly from the published trial paper, while HRs for two trials^{56,57} were estimated using summary statistics based on the methods described in the methods section of this report.
- statistically significant OS advantage for concurrent/ consolidation CTX-RT treatment over sequential treatment; this result is statistically significant (HR 0.68; 95% CI 0.55 to 0.83). Visual examinations of the forest plot, the chi-squared test for heterogeneity (p = 0.713) and the I2 statistic (0%) all suggest very good consistency.

49. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-17.

56. Dasgupta A, Dasgupta C, Basu S, Majumdar A. A prospective and randomized study of radiotherapy, sequential chemotherapy radiotherapy and concomitant chemotherapy-radiotherapy in unresectable non small cell carcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther* 2006;2:47-51.

57. Crvenkova S, Krstevska V. Sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: our experience. *Prilozi* 2009;30:197-207.

Sequential chemoradiation compared with concurrent chemoradiation with or without consolidation (n = 8) ^{46,49,51,52,54,56,57,60}

- 5 Studien wurden für die Meta-Analyse berücksichtigt ^{49,51,54,56,57}
- The HRs for OS for three trials ^{49,51,54} were extracted directly from the published trial papers, while HRs for two trials ^{56,57} were estimated using summary statistics based on the methods described in the methods section of this report.
- statistically significant OS advantage for concurrent CTX-RT with or without consolidation over sequential treatment; this result is statistically significant (HR 0.72; 95% CI 0.61 to 0.84). Visual examinations of the forest plot, the chisquared test for heterogeneity (p = 0.445) and the I2 statistic (0%) all suggest very good consistency.

49. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-17.

51 Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46:87-98.

54. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 2007;43:114-21.

56. Dasgupta A, Dasgupta C, Basu S, Majumdar A. A prospective and randomized study of radiotherapy, sequential chemotherapy radiotherapy and concomitant chemotherapy-radiotherapy in unresectable non small cell carcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther* 2006;2:47-51.

57. Crvenkova S, Krstevska V. Sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: our experience. *Prilozi* 2009;30:197-207.

Adverse events

	<p>Keine meta-analytischen Ergebnisse.</p> <p><u>Quality of life</u></p> <p>Only one trial⁵⁸ reported on HRQoL and the authors plan to report the results in full in a separate publication. Preliminary analyses showed no statistically significant differences between the trial arms for expected toxicity, dyspnoea, dysphagia and global HRQoL.</p> <p>58. Nyman J, Friesland S, Hallqvist A, Seke M, Bergstrom S, Thaning L, et al. How to improve locoregional control in stages IIIa-b NSCLC?. Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. Lung Cancer 2009;65:62–7.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review identified that the research conducted in the area of CTX-RT was generally of poor quality and suffered from a lack of reporting of all important clinical findings, including OS. In addition, there are within- and between-trial variations in treatment protocols including treatment duration, sequencing and length, RT exposure and type of CTX. These wide variations severely limited the combination of trial results.</p> <p>Meta-analyses conducted as part of this review demonstrated a small but statistically significant improvement in OS in patients receiving concurrent/consolidation CTX-RT compared with sequential CTX-RT and statistically significantly improved OS with the use of concurrent CTX-RT (with or without consolidation) over sequential treatment. However, as noted, the variation in treatment protocols and the changes in the diagnostic criteria and staging used in NSCLC mean that the results of comparisons across these trials and with future trials need to be viewed with caution.</p>
<p>Hong S, et al., 2015 [22].</p> <p>Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Siehe auch: Sheng J et al., 2015 [42].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this study, we performed a systematic review and meta-analysis of RCTs to summarize the up-to-date evidence about the efficacy and safety of angiogenesis inhibitors for advanced NSCLC patients with predefined subgroup analyses</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced NSCLC</p> <p>Intervention: angiogenesis inhibitors</p> <p>Komparator: non-angiogenesis inhibitors</p> <p>Endpunkt: PFS, OS, ORR, DCR</p> <p>Suchzeitraum:</p>

Bis April 2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 RCTs (N=17,396) → patients (angiogenesis inhibitors: 8,947; control: 8,449)

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad scores

3. Ergebnisdarstellung

- 23 Studien analysed TKI-based agents: vandetanib, sunitinib, cediranib, sorafenib, pazopanib, motesanib
- 10 studies focused on antibody-based agents: bevacizumab, aflibercept, ramucirumab
- 13 Studien were performed in first-line settings, 17 in ≥second-line settings and three in maintenance.

Hinweis: ausschließlich Phase-3 Studien, dessen Wirkstoffe zugelassen sind, werden berichtet.

Table 1 Characteristics of all the included randomized controlled trials

First author	Year	Trial phase	Line	Arms	No. of enrolled patients	Median age (years)	Median PFS (months)	Median OS (months)	Jadad score
Bevacizumab									
Boutsikou	2013	3	1	Beva + DC	56	62.5	NM	19.1	2
				DC	61	65	NM	15.3	
Reck	2009	3	1	Beva + GP	351	59	6.5	13.4	5
				Plac + GP	347	59	6.1	13.1	
Sandler	2006	3	2	Beva + TC	417	NM	6.2	12.3	2
				TC	433	NM	4.5	10.3	

OS

Boutsikou (2013): HR 0,77; 95 % CI: 0,38; 1,60

Reck (2009): HR 1,03; 95 % CI: 0,86; 1,23

Sandler (2006): HR 0,79; 95 % CI: 0,67; 0,92 → favour non-angiogenesis inhibitors

PFS

Reck (2009): HR 0,85; 95 % CI: 0,73; 1,00 → favour non-angiogenesis inhibitors

Sandler (2006): HR 0,66; 95 % CI: 0,57; 0,77 → favour non-angiogenesis inhibitors

ORR

Boutsikou (2013): HR 1,33; 95 % CI: 0,80; 2,21

Reck (2009): HR 1,59; 95 % CI: 1,25; 2,04 → favour angiogenesis inhibitors

Sandler (2006): HR 2,33; 95 % CI: 1,80; 3,02 → favour angiogenesis inhibitors

DCR

Boutsikou (2013): HR 1,54; 95 % CI: 1,20; 1,97 → favour angiogenesis inhibitors

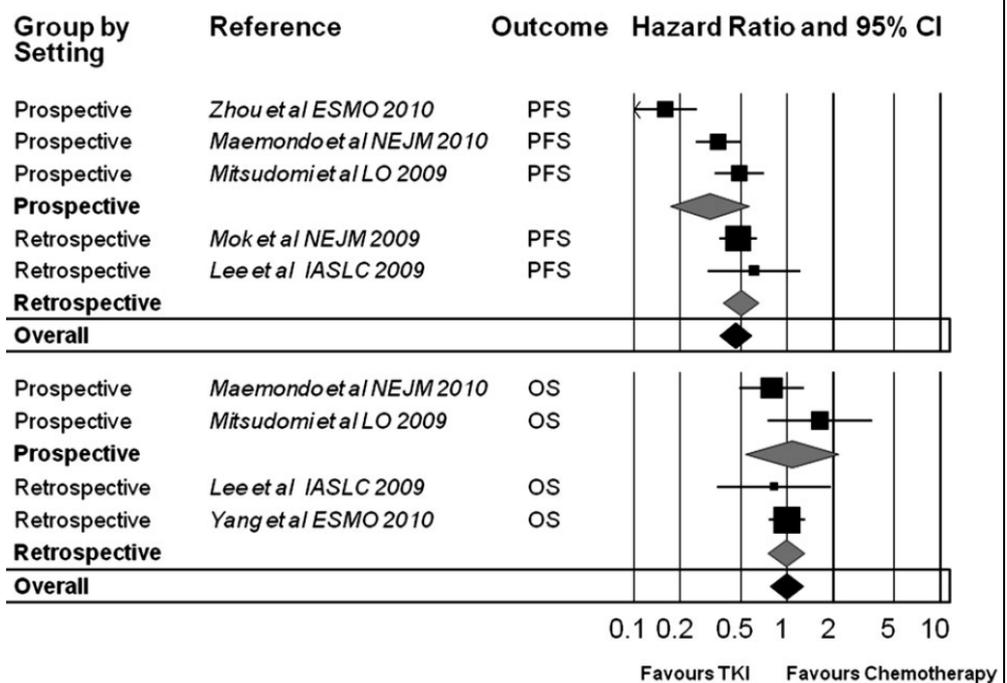
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Angiogenesis inhibitors were superior to non-angiogenesis inhibitors in terms of ORR, DCR, PFS and OS in advanced NSCLC patients. The advantages of anti-angiogenesis therapy were mostly highlighted with antibody-based agents and in \geqsecond-line settings. Further studies are warranted to explore the predictive biomarkers to pick up those patients who may benefit from angiogenesis inhibition.</p> <p>5. Hinweise FbMed</p> <p>Aussage der Autoren für die selektiv-extrahierten Ergebnisse nicht interpretierbar</p>
<p>Gao et al., 2011 [14].</p> <p>Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to assess the efficacy and safety of erlotinib in patients with advanced NSCLC</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC. Alle Linien</p> <p>Intervention: erlotinib alone or based combination therapy Komparator: other agent or based combination regimen</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR, toxicity</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: 1997 bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (n= 7974)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: keine</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>First-line therapy (5 trials)</p> <p>Overall survival (4 trials): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity The subgroup analysis showed a similar OS compared with placebo (HR: 1.02; 95% CI: 0.92–1.13; P=0.73) a <u>decreased</u> OS compared with chemotherapy (HR: 1.39; 95% CI: 0.99–1.94; P=0.05) and a similar OS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.87; 95% CI: 0.68–1.11; P=0.22)</p> <p>PFS (3 trials): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity The pooled estimate showed a similar PFS when compared with placebo (HR: 0.93; 95% CI: 0.85–1.01; P=0.09) a <u>decreased</u> PFS compared with chemotherapy (HR: 1.55; 95% CI: 1.24–1.93; P<0.01) but a prolonged PFS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.71; 95% CI: 0.60–0.83; P<0.01).</p> <p>Response rate (9 trials, 5.404 patients): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity The subgroup analysis showed a similar ORR comparing with placebo (OR: 0.90; 95% CI: 0.74–1.09; P=0.29) or chemotherapy (OR: 0.33; 95% CI: 0.64–17.36; P=0.15) but an increased ORR comparing with placebo as maintenance therapy</p>

	<p>(OR: 0.47; 95% CI: 0.31–0.70; P<0.01).</p> <p>second/third-line therapy compared with placebo: erlotinib-based regimens also significantly increased ORR (OR: 0.10;95% CI: 0.02–0.41; P<0.01), prolonged PFS (HR: 0.61; 95% CI: 0.51–0.73; P<0.01), and improved OS (HR: 0.70; 95% CI: 0.58–0.84; P<0.01). compared with chemotherapy: outcomes were similar between two arms. compared with PF299804: decreased ORR (OR: 3.87; 95% CI: 1.27–11.81; P=0.02), and shortened PFS (HR: 0.58; 95% CI: 0.49–0.95; P=0.02).</p> <p>Toxicity: All 14 trials including 7261 patients provided results of adverse events. Reported toxicities were analyzed in only 12 trials except for the targeted drugs containing trials. Grade 3/4 diarrhea (OR: 4.87; 95% CI: 3.19–7.44; P<0.01), rash (OR: 28.94; 95% CI: 14.28–58.66; P<0.01), and anemia (OR: 1.39; 95% CI: 1.06–1.82; P=0.02) were significantly prominent in the erlotinib-based regimens.</p> <p>4. Fazit der Autoren: Our findings demonstrate that erlotinib-based regimens significantly increase ORR and improve PFS as a first-line maintenance therapy or as a second/third-line therapy compared with placebo. Thus, the use of erlotinib may be a new effective therapy in treating advanced NSCLC as first-line maintenance therapy or second/third-line therapy compared with best supportive care.</p>
<p>Bria E et al., 2011 [5].</p> <p>Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) are effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations (EGFR-M+). We conducted a literature-based meta-analysis to quantify the magnitude of benefit with upfront EGFR TKI in EGFR-M+ patients. Meta-regression and sensitivity analyses were also carried out to identify additional predictors of outcome and to assess the influence of trial design.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status; subpopulation of patients carrying an activating EGFR mutation (exon-19 deletions or exon-21 point mutations, EGFR-M+ patients) in the first-line setting</p> <p>Intervention: gefitinib or erlotinib</p> <p>Komparator: first-line chemotherapy</p> <p>Endpunkte: primär: PFS and OS; sekundär: overall response rate (ORR, as reported by trialists) and grades 3–4 toxic effects,</p> <p>Suchzeitraum: bis 10/ 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (805) three trials prospectively enrolling EGFR-M+ patients and two retrospective analyses of EGFR-M+ patients</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: keine Angabe</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: heterogeneity test was used (nicht spezifiziert)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Authors	Pts	Arms	Analysis in EGFR mutant patients	Female gender (%)	Nonsmokers (%)	Exon-19 mutation (%)
Mok et al. [10, 26]	132	Gefitinib	Retrospective	80.8	94.2	53.6
	129	CBDCA-P				
Lee et al. [9]	26	Gefitinib	Retrospective	42.3	100.0	NR
	16	DDP-GEM				
Maemondo et al. [12]	98	Gefitinib	Prospective	63.0	61.6	50.5
	100	CBDCA-P				
Mitsudomi et al. [11]	87	Gefitinib	Prospective	74.0	75.0	50.0
	88	DDP-D				
Zhou et al. [13]	82	Erlotinib	Prospective	59.0	70.5	53.0
	72	CBDCA-GEM				

Pts, patients; G, gefitinib; CBDCA, carboplatin; P, paclitaxel; DDP, cisplatin; GEM, gemcitabine; D, docetaxel; NR, not reported.

PFS/ OS



4. Fazit der Autoren: In EGFR-M+ patients, first-line TKI increase both PFS and ORR by ~25%, while significantly decreasing toxicity. The role of additional predictive factors and the influence of trial design on the magnitude of the observed benefit warrant further investigation.

5. Hinweise der FBMed:
Keine Angaben zur methodischen Bewertung der Primärstudien

Leitlinien

<p>Wauters I et al., 2013 [49].</p> <p>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</p> <p>Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>This study aims to develop a clinical practice guideline (CPG) on lung cancer. The CPG will cover a broad range of topics: staging, treatment of non-small cell lung cancer, treatment of small cell lung cancer and follow up. The specific clinical questions were the result of a scoping review of existing guidelines and consecutive discussion within the external expert group.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The present clinical practice guideline (CPG) was developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context. In general, and whenever necessary, included guidelines were updated with more recent evidence. In summary, recent evidence-based guidelines of high quality were searched and summarized and served, together with more recent evidence, as basis to formulate the recommendations. Based on the retrieved evidence, draft recommendations were prepared by KCE experts (JR, LV, KHH), and sent for review to the external experts group selected by the College of Oncology. The evidence and the recommendations were discussed during meetings between KCE experts and the group of external experts. • Suchzeitraum: In order to identify published clinical practice guidelines (CPGs) on lung cancer, OVID Medline, the National Guideline Clearinghouse (guideline.gov) and Guidelines International Network (www.g-i-n.net) were searched for both national and international CPGs from 2009 to 20 Gebruary 2012. The update search for peer-reviewed articles included a search in OVID Medline, EMBASE, CENTRAL and the Cochrane Database of Systematic Reviews. For diagnostic and staging research questions, the search was not limited to specific study designs with an aim to include diagnostic accuracy studies. Searches were run between April, 2012 and January, 2013. <p>LoE</p>
---	---

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
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	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect	

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)

GoR: Nach GRADE (strong, weak recommendation)
 Sonstige methodische Hinweise: Es wurden keine speziellen Empfehlungen für ALK-positive Patienten in der Erstlinie ausgesprochen

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Treatment of locally advanced NSCLC (stage cIIIA-cIIIB)

Treatment of stage cIII NSCLC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
Chemoradiotherapy is recommended for patients with stage III NSCLC.	strong	moderate
Induction therapy followed by surgery can be considered in selected patients with stage IIIA-N2 disease considered resectable at the start of treatment. Optimal treatment in patients with limited stage IIIA-N2 disease should be discussed by a multidisciplinary team taking into account resectability, response to induction treatment, and the availability of surgical expertise.	weak	low
When patients are considered for chemoradiation, it is recommended to offer concurrent chemoradiation in preference to sequential therapy if no contra-indications are present.	strong	moderate
Induction therapy followed by surgery is not recommended in patients with stage IIIA-N2 disease considered unresectable at the start of treatment.	strong	moderate

Good clinical practice

If preoperative chemoradiation is used, timely response assessment should be performed such that the overall treatment scheme is not interrupted in case no surgery is performed.
 If preoperative chemotherapy is used and surgery cannot be performed, the time interval between chemotherapy and radiotherapy should be kept as short as possible and not exceed 2-3 weeks.

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
The use of chemotherapy in patients with stage IV NSCLC with WHO/ECOG/Zubrod performance status (PS) of 0 or 1 and (based on clinical judgement) in some cases PS 2 is recommended.	strong	high
Maximal efforts should be made to determine the epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, using a sensitive and validated method, in all non-squamous NSCLC or in never/very light smokers with mixed squamous/non-squamous NSCLC. It is recommended to use EGFR - tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) as first-line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive non-squamous NSCLC because of the better tolerance.	strong	moderate
If no EGFR TKI is given as first-line treatment in EGFR mutation positive NSCLC, a EGFR TKI should be offered thereafter, either as switch maintenance or at progression as second-line treatment.	strong	moderate
In the presence of the equipoise in efficacy for proven wild-type EGFR carriers, issues as residual and expected toxicity, patient preference and societal drug cost are of importance in the decision to administer second line treatment. Pending the publication of further data, the use of TKI's in second or third line should be restricted to either those patients in whom an activating EGFR mutation is present but was not yet treated with a TKI, or those patients who are not considered for further chemotherapy and whose EGFR mutational status could not be determined despite maximal efforts.	strong	very low
In patients with a WHO performance status of 0 or 1, evidence supports the use of a combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy. Platinum combinations are preferred over non-platinum combinations	strong	high

	<p>because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Non-platinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy.</p> <p>In these patients, the choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that can be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine.</p> <p>Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment.</p> <p>It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy.</p> <p>Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients.</p> <p>The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.</p> <p>Maintenance therapy with pemetrexed can be considered after 4 cycles of chemotherapy in patients without disease progression.</p>	<p>weak</p> <p>strong</p> <p>strong</p> <p>strong</p> <p>weak</p> <p>weak</p>	<p>low</p> <p>low</p> <p>moderate</p> <p>low</p> <p>very low</p> <p>very low</p>
Good clinical practice			
It is recommended to offer radiotherapy for palliation of local symptoms to patients with NSCLC.			
<p>Australian Government Cancer Council Australia, 2015 [4].</p> <p>Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC? Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Systematischer Review und Konsensusprozess über Empfehlungen. Alle Aussagen sind mit Literaturstellen (Meta-Analysen oder RCTs) belegt.</p> <p>Suchzeitraum: bis 2015</p> <p><u>LoE:</u></p>	

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group 	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

GoR:

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution
PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"

Sonstige methodische Hinweise: Es wurden keine speziellen Empfehlungen für ALK-positive Patienten in der Erstlinie ausgesprochen

Empfehlungen

Stage III inoperable

What is the recommended treatment approach for the definitive management of patients with good performance status and inoperable stage III disease?

Evidence summary	Level	References
In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, surgery does not improve survival in patients who have a radiologic response to induction chemotherapy compared with radiotherapy. <small>Last reviewed December 2015</small>	I	[15]
In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, the addition of chemotherapy to radiation therapy is associated with a statistically significant survival benefit compared with radiation therapy alone <small>Last reviewed December 2015</small>	I	[13], [12], [14]
In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, the concurrent administration of chemotherapy and radiation therapy provides a statistically significant survival benefit compared with the sequential administration of chemotherapy then radiation therapy. <small>Last reviewed December 2015</small>	I	[15], [14]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC, the concurrent administration of chemotherapy and radiotherapy is recommended. <small>Last reviewed December 2015</small>	A

✓ Practice point?

In stage III NSCLC patients deemed inoperable at the time of diagnosis, the recommended treatment approach is concurrent chemoradiotherapy. Evidence suggests that the optimal chemotherapy regimen to give concurrently with radiation therapy is a platinum-based doublet.
Last reviewed December 2015

✓ Practice point?

In patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC in whom chemotherapy is contra-indicated, treatment with a radical dose of radiation therapy alone is a reasonable option.
Last reviewed December 2015

What is the optimal treatment approach for patients with stage III inoperable NSCLC who, because of patient or tumour factors, are not suitable for curative treatment with concurrent chemo-radiotherapy and who do not have a mutation for targeted therapy?

Evidence summary	Level	References
Palliative radiotherapy achieves reasonable rates of symptom control. Last reviewed December 2015	I	[2]

+ Evidence-based recommendation?

For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are experiencing symptoms as a result of chest disease, palliative radiotherapy is recommended.

Last reviewed December 2015

Grade

A

<p>Evidence summary</p> <p>Higher radiation dose schedules result in a greater likelihood of symptom improvement, a longer duration of symptom relief and an improvement in one year survival compared with lower dose radiation schedules.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Level</p> <p>I</p>	<p>References</p> <p>[9]</p>
<p>+ Evidence-based recommendation?</p>		<p>Grade</p>
<p>The patient's performance status should be taken into consideration when choosing the radiation dose and fractionation pattern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consider treating patients with good performance status with longer radiotherapy regimens because this will lead to a longer duration of symptom relief and may increase survival. Commonly employed radiotherapy regimens include 20Gy/5f, 30Gy/10f, 38Gy/12f, 40Gy/15f, 50Gy/20f. - Patients with poor performance status should be treated with short courses of treatment. Commonly employed radiotherapy regimens include 10Gy/1f, 16Gy/2f (1f/week). <p>Last reviewed December 2015</p>		<p>A</p>
<p>Evidence summary</p> <p>As in metastatic disease, in locally advanced Stage III NSCLC, systemic chemotherapy improves survival and maintains QOL compared with best supportive care.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Level</p> <p>I</p>	<p>References</p> <p>[10]</p>
<p>+ Evidence-based recommendation?</p>		<p>Grade</p>
<p>For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are not experiencing symptoms specifically related to chest disease, referral for systemic therapy is recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		<p>A</p>

	<p>Evidence summary</p> <p>For patients with locally advanced, inoperable Stage III NSCLC who are not fit for curative radiotherapy, the use of concurrent palliative chemoradiation is superior to chemotherapy alone with respect to survival and HRQOL but is associated with more side effects necessitating admission to hospital.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Level</p> <p>II</p>	<p>References</p> <p>[12]</p>
	<p>+ Evidence-based recommendation?</p> <p>For patients with locally advanced, inoperable Stage III NSCLC not fit for curative therapy, consideration should be given to concurrent administration of palliative chemoradiation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Grade</p> <p>B</p>	
	<p>✓ Practice point?</p> <p>Given the symptomatology experienced by these patients with stage III disease and their poor survival outcomes, referral to palliative care services should be considered.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> <p>Stage IV inoperable</p> <p>What is the clinical benefit of radiotherapy to the lung primary in stage IV NSCLC?</p>		

Evidence summary	Level	References
<p>Palliative thoracic radiotherapy can relieve symptoms due to primary lung cancer.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[2]
<p>Lower doses of radiotherapy (10Gy in 1 fraction, 17Gy in 2 fractions) are equivalent to higher doses (20Gy in 5 fractions, 30-39Gy in 10-13 fractions and higher) in terms of symptom palliation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[2]
<p>In patients with good performance status, higher doses of radiotherapy (20Gy in 5 fractions, 30-39Gy in 10-13 fractions) give a modest survival benefit of approximately 5% at one year and 3% at two years and are associated with longer duration of symptom palliation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I, II	[2] , [7]
<p>Acute toxicity of palliative thoracic radiotherapy is generally mild. Higher doses of radiotherapy are associated with greater acute toxicity particularly oesophagitis.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[2]
<p>Patients with minimal thoracic symptoms do not benefit from immediate thoracic radiotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[10]
<p>External beam radiotherapy is more effective for palliation of thoracic symptoms than endobronchial brachytherapy. There is no therapeutic advantage in giving both these treatment modalities over external beam radiotherapy alone.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[11]

	<p>+ Evidence-based recommendation?</p>	<p>Grade</p>
	<p>Patients who have thoracic symptoms of moderate severity from their primary lung cancer should be offered a course of palliative external beam thoracic radiotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>
	<p>+ Evidence-based recommendation?</p>	<p>Grade</p>
	<p>Patients who are of poor performance status should be treated with lower doses of palliative thoracic radiotherapy (8-10Gy in 1 fraction, 16-17Gy in 2 fractions) as this provides equivalent symptomatic response to higher doses of radiotherapy (20Gy in 5 fractions, 30-39Gy in 10-13 fractions).</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>
<p>+ Evidence-based recommendation?</p>	<p>Grade</p>	
<p>Patients who are of good performance status should be treated with higher doses (20Gy in 5 fractions, 30-39Gy in 10-13 fractions) of palliative thoracic radiotherapy in order to maximise duration of palliation and survival.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>B</p>	
<p>✓ Practice point?</p>	<p>Patients with a centrally located lung cancer who are at risk of major airway obstruction should be considered for palliative thoracic radiotherapy, even in the absence of symptoms.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	
<p>What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?</p>		

Evidence summary	Level	References
<p>Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[4], [5]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		A
✓ Practice point?		
<p>The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		
<p>Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p>		

Evidence summary		Level	References
<p>First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]	
<p>There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]	
<p>Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]	
+ Evidence-based recommendation?		Grade	
<p>In patients with high tumour burden and symptoms from stage IV NSCLC cisplatin based chemotherapy may be used in preference to carboplatin for the purpose of inducing a response, however, this benefit may be offset by its greater risk of toxicity.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		B	
✓ Practice point?			
<p>The choice of cisplatin versus carboplatin in a given patient may consider the balance between perceived benefit (in tumour response) versus known toxicity, whilst considering patient preferences.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>			
<p>Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p>			

Evidence summary	Level	References
<p>3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]
<p>No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]
<p>In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is superior to cisplatin/gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]
<p>In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		A
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		B
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		B
✓ Practice point?		
<p>The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. Last reviewed December 2015</p>		
<p>Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p>		

Evidence summary	Level	References
3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [4]
3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care. Last reviewed December 2015	I	[2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective. Last reviewed December 2015	A

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. Last reviewed December 2015	A

Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. Last reviewed December 2015	I	[1]
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities. Last reviewed December 2015	I	[2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity. Last reviewed December 2015	A

Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopenia than non-platinum combination therapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations. Last reviewed December 2015	I	[3]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. Last reviewed December 2015	B

Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
In carefully selected** patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival. **Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Last reviewed December 2015	I	[4], [5]
In carefully selected** patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths. Last reviewed December 2015	I	[4]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected** patients with non-squamous cell carcinoma. Last reviewed December 2015	B

Evidence summary	Level	References
<p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[7], [8], [10], [9]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	A

Evidence summary	Level	References
<p>In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine .</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[11], [12]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

1

Evidence summary	Level	References
<p>There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) .</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[8]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

✓ Practice point?
<p>Decision-making on treatment in poor performance status patients may weigh up benefits against toxicity and patient preferences. Whilst a single agent 3G chemotherapy is an option in unselected patients, patients with known activating EGFR MTs should be considered for first line EGFR TKIs as the magnitude of benefit is greater and toxicity profile more favourable.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>

What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

	<p>Evidence summary</p> <p>Histology (non-squamous cell carcinoma versus squamous cell carcinoma) is associated with a significant treatment modifying effect for patients treated with pemetrexed based chemotherapy, with superior survival effect of pemetrexed observed in non-squamous cell carcinoma histology and inferior survival effect observed in squamous cell carcinoma histology, compared with other standard regimens when pemetrexed is used first-line, as switch maintenance or as second-line treatment.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Level</p> <p>I</p>	<p>References</p> <p>[1]</p>
	<p>+ Evidence-based recommendation?</p> <p>Due to the therapeutic implications, it is important to classify the histologic subtype of NSCLC on diagnostic specimens as accurately as possible, particularly to enable accurate distinction between the key histologic subtypes: adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Grade</p> <p>A</p>	
	<p>✓ Practice point?</p> <p>Given the importance of accurate histologic diagnosis and the potential need to have sufficient tissue for subsequent molecular testing, it is important to obtain as much tissue as possible at initial diagnosis in patients suspected to have NSCLC.</p> <p>A multidisciplinary team discussion may be required in order to decide on the most appropriate diagnostic method to obtain adequate tissue.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		

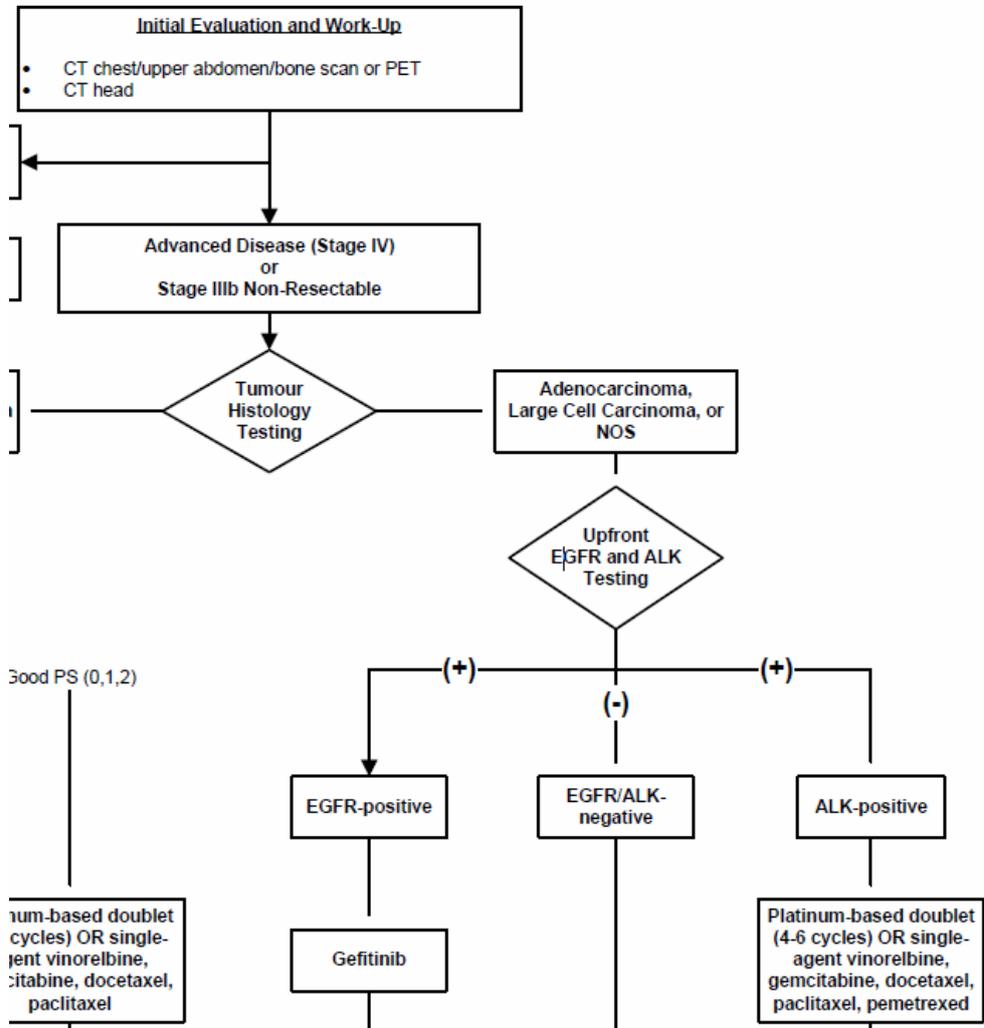
Evidence summary		Level	References
<p>In Asian patients with advanced NSCLC and known common activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with a first generation EGFR TKI (gefitinib or erlotinib) significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		I	[9]
<p>In regards to progression free survival, first-line gefitinib is not inferior to carboplatin/paclitaxel chemotherapy in Asian patients, particularly females, with adenocarcinoma, who have never smoked.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		II	[5]
<p>In caucasian patients with advanced NSCLC and known activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with erlotinib significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		II	[10]
+ Evidence-based recommendation?		Grade	
<p>Patients with known activating gene mutations (exon-19 deletions or exon-21 point mutations) to EGFR should be treated with an EGFR TKI.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		A	
Evidence summary		Level	References
<p>Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		II	[5]
+ Evidence-based recommendation?		Grade	
<p>Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		B	
✓ Practice point?			
<p>The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFR TKI + patients does not appear to be compromised, as long as they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>			

<p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [2].</p> <p>Non-small cell lung cancer - stage III.</p> <p>Alberta Health Services</p>	<p>Fragestellungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What are the recommended treatment options for patients with operable stage III non-small cell lung cancer? 2. What are the recommended treatment options with curative intent for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? 3. When is palliation recommended, and what are the recommend <p>Update der Version von 2008</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval - Population: NSCLC, adult patients over the age of 18 years - Suchzeitraum: bis 2013 <p>LoE / GoR:</p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben; Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben; no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline authors have not been remunerated for their contributions.</p> <p>Es wurden keine speziellen Empfehlungen für ALK-positive Patienten in der Erstlinie ausgesprochen</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>When is palliation recommended, and what are the recommended palliative treatment options for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer?</p> <p>Palliative Treatment for Inoperable Disease</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended. 13. Palliative chemotherapy options include:

	<ul style="list-style-type: none"> - 1st line: platinum-based doublets - 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed <p>14. For symptomatic patients with poor performance status (ECOG>2) and/or significant weight loss (usually defined as >10% in previous 3 months), radiotherapy for symptom palliation is recommended. Dose-fractionation schedule options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20Gy in 5 fractions or 30Gy in 10 fractions - Single fractions of radiotherapy less than 10Gy may be appropriate in some clinical circumstances such as poor performance status or patient travel distance. - Split course radiation can also be used in select cases.
<p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [3]. Non-small cell lung cancer - stage IV. Alberta Health Services</p>	<p>Fragestellungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What is the recommended first-line therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC)? 2. What is the role for EGFR tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of patients with stage IV NSCLC? 3. What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC? 4. What is the role of palliative radiotherapy in the management of patients with stage IV NSCLC? <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval - Population: NSCLC, adult patients over the age of 18 years - Suchzeitraum: bis 2013 <p>LoE / GoR:</p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben; Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben; no direct industry involvement in the</p>

development or dissemination of this guideline authors have not been remunerated for their contributions

Empfehlungen



3. Combination chemotherapy consisting of a platinum-based doublet is the standard of care for first-line treatment of advanced NSCLC (except for EGFR-positive patients; see recommendation 6 below). The combination of three chemotherapeutic agents for the first-line treatment of advanced NSCLC is not routinely recommended based on current evidence.

5. Acceptable alternatives to combination chemotherapy include non-platinum doublets or monotherapy:

- For patients with a borderline performance status (PS=2), single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is recommended over best supportive care alone.

- For elderly patients who cannot tolerate a platinum-based combination, single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is associated

	<p>with improved survival and quality of life when compared to best supportive care alone. However, elderly patients with a good performance status (PS=0-1) should receive combination chemotherapy with a platinum-based doublet.</p> <p>6. First-line monotherapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor gefitinib is recommended for patients with EGFR mutation-positive NSCLC.</p> <p>7. Testing for EGFR mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for first-line therapy with gefitinib, irrespective of their gender, ethnicity, and smoking status.</p> <p>8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used.</p> <p>9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta.</p> <p>10. Testing for ALK mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for second line therapy with crizotinib.</p> <p>11. Palliative radiotherapy is recommended for relief of specific symptoms and prophylactic prevention of symptom development.</p>
<p>Ellis PM et al., 2016 [13]. Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer</p> <p>Siehe auch Masters GA, et al. 2015 [29].</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>Clinical Question A1: Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy?</p> <p>Clinical Question A5: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: update von 2009 und 2010, in 2016 Adaptation der aktuellen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) mit ergänzenden systematischen Übersichten zu den klinischen Fragestellungen (siehe oben), methodisches Vorgehen orientiert an AGREE II, internes formales Abstimmungsverfahren, externes Review, COI z.T. vorhanden</p> <p>LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung abgebildet</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p>

- Further information: PEBC guideline development methods are described in more detail in the *PEBC Handbook* and the *PEBC Methods Handbook*
- The following recommendations were endorsed with no modifications: A1.a, A1.b, A2.a.2, A2.b, A3, A3.a, A4, A5, A6, A7, and do not appear in Table 3-2 (siehe Anhang).
- Systematisches Review: MEDLINE (1946 to February 16, 2016), EMBASE (1996 to February 16, 2016), and PubMed (February 16, 2016) databases were searched for RCTs.
- Inclusion Criteria
 - Phase II or III RCTs comparing treatment with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy; and
 - Stage IIIB or IV NSCLC; and
 - Fully published papers or published abstracts of trials that reported at least one of the following outcomes by treatment group: OS, PFS, response rate, or adverse events.
- Exclusion Criteria
 - Pilot trials, dose-escalation trials, or case series (including expanded access programs) studies.
 - Letters and editorials that reported clinical trial outcomes.
 - Conference abstracts published before 2013.

Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Recommendation A1.a: For patients with PS of 0 or 1, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.

Recommendation A1.b: Because there is no cure for patients with stage IIIB/IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.

Recommendation A5: If patients have stage IIIB/IV NSCLC and ALK rearrangements, first-line crizotinib is recommended.

Zu Recommendation A5:

Since the publication of the second-line trial, one phase III trial (PROFILE 1014; ClinicalTrials.gov identifier NCT01154140) comparing crizotinib with standard first-line chemotherapy (either platinum drug plus pemetrexed) for patients with known ALK rearrangements was presented and published (after data cutoff for this guideline). This trial of 343 participants reached its primary end point of higher PFS with crizotinib (10.9 v 7 months; HR, 0.454; 95% CI, 0.346 to 0.596; P < .001). The response rate was also higher at P < .001. Survival was not significantly different (P < .36).

	<p>Adverse events that were more frequent with crizotinib included diarrhea, elevated transaminases, and vision disorders. Some hematologic adverse events were more frequent with chemotherapy, as was vomiting.</p> <p>Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014</p>																																				
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2014 [41].</p> <p>Management of lung cancer. A national clinical guideline</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective first/second line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)?</p> <p>Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation</p> <p>Suchzeitraum: 2005 - 2012</p> <p>LoE/GoR:</p> <table border="1" data-bbox="432 1003 1401 1921"> <thead> <tr> <th colspan="2">KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</td> </tr> <tr> <td>1⁺⁺</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1⁺</td> <td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1⁻</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2⁺⁺</td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2⁺</td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2⁻</td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> <tr> <td colspan="2">GRADES OF RECOMMENDATION</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i></td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1⁺⁺, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>A body of evidence including studies rated as 2⁺⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1⁺⁺ or 1⁺</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>A body of evidence including studies rated as 2⁺, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺⁺</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺</td> </tr> <tr> <td colspan="2">GOOD PRACTICE POINTS</td> </tr> <tr> <td>✓</td> <td>Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sonstige methodische Hinweise: aktuelle Entwicklungen zu molekularen</p>	KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS		LEVELS OF EVIDENCE		1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion	GRADES OF RECOMMENDATION		<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>		A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results	B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺	C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺	GOOD PRACTICE POINTS		✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS																																					
LEVELS OF EVIDENCE																																					
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																																				
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																																				
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																																				
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																																				
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																																				
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																																				
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																																				
4	Expert opinion																																				
GRADES OF RECOMMENDATION																																					
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>																																					
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results																																				
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺																																				
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺																																				
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺																																				
GOOD PRACTICE POINTS																																					
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group																																				

Alterationen noch nicht berücksichtigt

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

8.2 First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC

Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control). **(LoE 1++)**

220. Burdett S, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4617-25.

Four randomised trials of single agent SACT (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and vinorelbine) versus best supportive care (including radiotherapy) in patients with advanced NSCLC reveal a trend to improved quality of life with increased survival in three of the four studies. **(LoE 1+)**

221. Anderson H, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomised trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer*. *Br J Cancer* 2000;83(4):447-53.

222. Ranson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(13):1074-80.

223. Roszkowski K, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000;27(3):145-57.

224. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *Oncologist* 2001;6(Suppl 1):4-7.

No particular combination of these agents in regimens with platinum has been shown to be more effective. **(LoE 1+)**

225. Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.

Standard treatment is in four cycles, and exceptionally six cycles. Continuing beyond four cycles may increase progression-free survival but at the expense of an increase in toxicity and worse quality of life without any significant gain in survival. **(LoE 1+/1++)**

226. Goffin J, et al. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74.

227. Lima JP, et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(4):601-7.

In patients who have advanced disease and a performance status <2 at the time of diagnosis of NSCLC, first line treatment should be offered according to histology. Patients with non-squamous histology demonstrated a superior survival when treated with cisplatin and pemetrexed compared with cisplatin and gemcitabine (hazard ratio (HR) 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96, p=0.011). Patients with squamous histology do not benefit from pemetrexed/platinum combination. **(LoE 1+)**

228. Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin*

	<p>Oncol 2008;26(21):3541-51.</p> <p>229. Scagliotti GV, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. <i>Eur J Cancer</i> 2009;45(13):2298-303.</p> <p>In patients with adenocarcinoma, overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine (n=847; 12.6 v 10.9 months). (LoE 1+)</p> <p>Siehe 228</p> <p>EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective as first line treatment of advanced NSCLC in patients with sensitising EGFR mutations. The optimum treatment is orally delivered single agent therapy. TKIs significantly increased progression-free survival (PFS) (HR 0.45, 95% CI 0.36 to 0.58, P<0.0001) over SACT. In a European trial, the median PFS was 9.4 months in the erlotinib (TKI) group and 5.2 months in the doublet SACT group, (HR 0.42, 95% CI 0.27 to 0.64), p<0.0001. (LoE 1+)</p> <p>230. Bria E, et al. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. <i>Ann Oncol</i> 2011;22(10):2277-85.</p> <p>231. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2012;13(3):239-46.</p> <p>Randomised evidence does not support the use of sACT in combination with a TKI in any patient group. (LoE 1++)</p> <p>Siehe 231</p> <p>232. Feld R, et al. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review. <i>J Thorac Oncol</i> 2006;1(4):367-76.</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising <i>EGFR</i> mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A) • Patients who have advanced disease, are performance status 0-1, have predominantly nonsquamous NSCLC and are <i>EGFR</i> mutation negative should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin and pemetrexed. (A) • All other patients with NSCLC should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin/carboplatin and a third generation agent (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine). (A) <p>Platinum doublet systemic anticancer therapy should be given in four cycles; it is not recommended that treatment extends beyond six cycles. (A)</p>
Ellis PM et	Fragestellung/Zielsetzung

<p>al., 2014 [11].</p> <p>Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline (Cancer Care Ontario; CCO)</p>	<p>QUESTIONS</p> <p>1. In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)?</p> <p>4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib?</p> <p>TARGET POPULATION</p> <p>This practice guideline applies to adult patients with advanced (stage IIIB or IV) non–small-cell lung cancer.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: The PEBC is ... using the methods of the Practice Guidelines Development Cycle (1,2). The EBS report consists of an evidentiary base (typically a systematic review), an interpretation of and consensus agreement on that evidence by our Groups or Panels, the resulting recommendations, and an external review by Ontario clinicians and other stakeholders in the province for whom the topic is relevant. The PEBC has a formal standardized process to ensure the currency of each document, through the periodic review and evaluation of the scientific literature and, where appropriate, the integration of that literature with the original guideline information.</p> <p>1. Browman GP, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. J Clin Oncol. 1995;13:502-12. Comment in: Ann Oncol. 2002 Sep;13(9):1507-9; author reply: 1509.</p> <p>2. Browman GP, et al. Progress of clinical oncology guidelines development using the practice guidelines development cycle: the role of practitioner feedback. J Clin Oncol. 1998;16(3):1226-31.</p> <p>Suchzeitraum: bis 2014</p> <p>LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert in Evidenztabelle dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung dargestellt</p> <p>Sonstige methodische Hinweise: Es wurden keine speziellen Empfehlungen für ALK-positive Patienten in der Erstlinie ausgesprochen</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Erstlinientherapie</p> <p><i>Recommendation 1a</i></p> <p>First-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) is not recommended in unselected (patients who have not undergone mutation testing) or clinically selected populations of patients. Available data would suggest that first-line EGFR TKI is inferior to platinum-based</p>

chemotherapy in this group of NSCLC patients.

The use of clinical characteristics such as Asian ethnicity, female sex, adenocarcinoma histology and light/never smoking status is not recommended to select patients for first-line EGFR TKI therapy, as this strategy does not reliably select patients who have mutations.

Key Evidence

Twenty-six randomized first-line studies in unselected and clinically selected populations were used to formulate this recommendation. The results of these trials showed no benefit for the use of an EGFR inhibitor in unselected and clinically selected patients (1-26).

26 Quellen zitiert

Recommendation 1b

In patients with EGFR mutation-positive NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI such as gefitinib, erlotinib or afatinib is the preferred treatment compared to platinum-based therapies. There is no evidence to support one EGFR TKI over another, so the decision about which EGFR TKI to use should take into consideration the expected toxicity of the drug as well as the cost. EGFR TKI therapy is associated with higher response rates, longer PFS and improved quality of life.

Qualifying Statement

There is no clear difference in overall survival. Many patients in these trials randomized to platinum-doublet chemotherapy, crossed over to an EGFR TKI as subsequent therapy. The likely effect of this cross-over is to dilute any survival difference between the groups, making comparison of overall survival less informative.

Key Evidence

Seven randomized trials and two meta-analyses comprised the evidence base. The trials and meta-analyses based on data from these trials showed that PFS was prolonged in molecularly selected patients when an EGFR was used as first-line treatment (27-33).

Six trials were included in the initial meta-analysis that showed a hazard ratio (HR) of 0.35 (95% confidence interval (CI), 0.28-0.45; $p < 0.00001$) (27-30,32,33).

A second meta-analysis done on PFS that included subsets of EGFR-positive patients from first-line trials had similar results with an HR of 0.38 (95% CI, 0.31-0.44; $p < 0.00001$) (20,21,28-30,32-34).

All seven trials showed a decrease in adverse effects with an EGFR inhibitor compared to chemotherapy (28-34).

27. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Final overall survival results of NEJ002, a phase III trial comparing gefitinib to carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. J Clin

	<p>Oncol. 2011;29(abst 7519).</p> <p>28. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2010;11(2):121-8.</p> <p>29. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2012;13(3):239-46.</p> <p>30. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2011;12(8):735-42.</p> <p>31. Hirsch FR, Vignani M, Vici P, Lombardi P, Scagliotti G, Sica D, et al. A randomized, phase II, biomarker-selected study comparing erlotinib to erlotinib intercalated with chemotherapy in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2011;29(26):3567-73.</p> <p>32. Yang JC-H, Schuler MH, Yamamoto N, O'Byrne J, Hirsch V, Mok TS, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(abstr LBA7500).</p> <p>33. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014;15(2):213-22.</p> <p>34. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. <i>N Engl J Med.</i> 2010;362(25):2380-8.</p>
<p>Ramnath N, et al. 2013 [40]. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Update der Leitlinie von 2007, Repräsentatives Gremium, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, iterative Konsensusprozesse, externes Reviewboard, Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten liegen vor und wurden bei der Erstellung der Leitlinie berücksichtigt</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Recherche bis Dezember 2011</p> <p>LoE/GoR: ACCP Grading System</p>

Physicians evidence-based clinical practice guidelines

Table 1—Strength of the Recommendations Grading System

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 ; 143 (5)(suppl): 41S - 50S .

Sonstige methodische Hinweise

- Es wurden keine klinischen Fragestellungen formuliert
- Keine Patientenbeteiligung
- Es wurden keine speziellen Empfehlungen für ALK-positive Patienten in der Erstlinie ausgesprochen

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

2.0 Infiltrative Stage III (N2,3) Non-small Cell Lung Cancer

Multiple phase 3 trials using platinum-based chemotherapy have confirmed improved survival for patients treated with chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone (Fig 1).

FIGURE 1. [Section 2.1] Addition of cisplatin-based chemotherapy to radiotherapy improves survival in stage III NSCLC.

First Author	Year	No.	% good PS ^a	Chemo	RT (both arms)	Survival						p
						MST (mo)		2 y (%)		5 y (%)		
						ChRT	RT	ChRT	RT	ChRT	RT	
Sequential												
Le Chevallier ¹⁵	1991	353	80	CVdPL	65	12	19	21	14	(12) ^b	(4) ^b	0.08
Cullen ¹³	1999	446	86	MIP	40-64	12	10	20	16	-	-	.NS
Sause ^{16,c}	2000	303	(100) ^d	VbP	69.6 HF	14	12	32	24	8	6	0.04
Sause ^{16,c}	2000	300	(100) ^d	VbP	60	14	11	32	19	8	5	0.04
Mattson ¹⁸	1988	238	69	CAP	55	11	10	19	17	-	-	(NS) ^f
Miller ¹⁹	1998	229	89	FVMCAP	58	9	9	13	18	4	3	NS
Dillman ¹⁴	1996	155	100	VbP	60	14	10	26	13	17	6	0.01
Average^f						12	10	23	18	9	5	
Concurrent												
Schaake-Koenig ^{17,c}	1992	210	94	P qd	55 SC	12	12	26	13	10 ^g	2 ^g	0.003
Trovo ²⁰	1992	146	(79) ^d	P qd	45	10	10	14	14	-	-	NS
Jeremic ²¹	1996	135	49	CbE qd	69.6 HF	22	14	43	26	23 ^g	9 ^g	0.02
Schaake-Koenig ^{17,c}	1992	206	94	P q wk	55 SC	13	12	19	13	10 ^g	2 ^g	NS
Jeremic ^{22,c}	1995	113	80	CbE q wk	64.8 HF	18	8	35	25	21	5	0.003
Jeremic ^{22,c}	1995	117	80	CbE q 2wk	64.8 HF	13	8	27	25	16	5	NS
Blanke ²³	1995	215	80	P q 3wk	60-65	11	10	18	13	5	2	NS
Average						14	11	26	18	14	4	

Inclusion criteria: randomized controlled trial of cisplatin-based chemotherapy and RT vs RT alone in > 100 patients with stage III NSCLC.

CAP = cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; CbE = carboplatin, etoposide; Ch = chemotherapy; ChRT = chemoradiotherapy; CVdPL = cyclophosphamide, vindesine, cisplatin, lomustine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FVMCAP = 5-fluorouracil, vincristine, mitomycin c, cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; HF = hyperfractionated 1.2 Gy per fraction twice daily to 69.6 Gy; MIP = mitomycin C, ifosfamide, cisplatin; MST = median survival time; NS = not significant; NSCLC = non-small lung cancer; P = cisplatin; PS = performance status; RT = radiotherapy; SC = split course; VbP = vinblastine, cisplatin, y=years.

^aDefined as ECOG 0-1 or Karnofsky 80-100.

^bThree-year survival.

^cThree-arm trial.

^dPS > 70.

^eP < .05 if analysis is restricted to only patients with stage III NSCLC.

^fExcluding values in parentheses.

^g4-y survival.

13. Cullen MH, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. J Clin Oncol. 1999; 17 (10): 3188 - 3194 .

14. Dillman RO, et al. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: a seven-year followup of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst. 1996; 88 (17): 1210 - 1215 .

15. Le Chevalier T, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst. 1991; 83 (6): 417 - 423 .

16. Sause WT, 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 (2): 358 - 364 .

17. Schaake-Koning C, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992; 326 (8): 524 - 530 .

18. Mattson K, et al. Inoperable non-small cell lung cancer: radiation with or without chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol. 1988; 24 (3): 477 - 482 .

19. Miller T, et al. A randomized trial of chemotherapy and radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. Cancer Ther. 1998; 1 : 229 - 236 .

20. Trovo MG, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 24(3):573-574.

21. Jeremic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-smallcell lung cancer: a randomized study. J Clin Oncol. 1996; 14 (4): 1065 - 1070 .

22. Jeremic B, et al. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1995; 13 (2): 452 - 458 .

23. Blanke C, et al. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol. J Clin Oncol. 1995; 13

	<p>(6): 1425 - 1429.</p> <p>Two meta-analyses reviewing >50 trials confirmed the survival benefit of combined platinum-based chemotherapy with radiotherapy over radiotherapy alone in locally advanced, unresectable NSCLC. ^{24,25}</p> <p>24 . Marino P , et al. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis . Cancer . 1995 ; 76 (4): 593 - 601 .</p> <p>25 . Pritchard RS , Anthony SP . Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A metaanalysis . Ann Intern Med . 1996 ; 125 (9): 723 - 729 .</p> <p><u>2.3 Recommendations</u></p> <p>2.3.6. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 2 or those with substantial weight loss (>10%), concurrent chemoradiotherapy is suggested but with careful consideration of the potential risks and benefits (Grade 2C).</p> <p>Remark: Patient-related and tumor-related factors can influence the balance of risks vs benefits; patient preferences should also play a significant role.</p> <p>2.3.8. In patients with symptomatic infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and either performance status 3-4, comorbidities, or disease too extensive to treat with curative intent, palliative radiotherapy is recommended. The fractionation pattern should be chosen based on the physician’s judgment and patient's needs (Grade 1C).</p>
<p>Socinski MA, et al. 2013 [45].</p> <p>Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>PICO 1: Should the choice of first-line chemotherapy be based on histology in patients with advanced stage IV NSCLC?</p> <p>PICO 2: Are EGFR TKIs a more effective first-line treatment than standard or platinum-based chemotherapy for patients with advanced stage IV NSCLC with EGFR mutations?</p> <p>PICO 3: Is bevacizumab with chemotherapy safer for patients with advanced stage IV NSCLC and treated brain metastases, anticoagulation, or a poor PS than chemotherapy alone?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Siehe Ramnath N, et al., 2013 [40].</p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>3.0 First-Line Chemotherapy</p> <p><i>3.1 Histology-Based Chemotherapy Selection</i></p> <p>10 . Sandler A , et al . Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 2006 ; 355 (24): 2542 - 2550 .</p> <p>12 . Scagliotti GV , et al . Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advancedstage non-small-cell lung cancer . J Clin Oncol . 2008 ;26 (21): 3543 - 3551 .</p> <p>13 . Hanna N , et al . Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy . J Clin Oncol . 2004 ; 22 (9): 1589 -</p>

1597 .

14 . Peterson P , et al . Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer [abstract] . J Thorac Oncol . 2007 ; 2 (8): S851 .

15 . Scagliotti G , et al . Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer . J Thorac Oncol . 2011 ; 6 (1): 64 - 70 .

17 . Hirsch FR , et al . The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review . J Thorac Oncol . 2008 ; 3 (12): 1468 - 1481 .

3.1.1 Recommendation

3.1.1.1. In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by the histologic type of NSCLC (Grade 1B).

Remark: The use of pemetrexed (either alone or in combination) should be limited to patients with nonsquamous NSCLC.

Remark: Squamous histology has not been identified as predictive of better response to any particular chemotherapy agent.

3.2 Targeted Chemotherapy

23 . Mok TS , et al . Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma . N Engl J Med . 2009 ; 361 (10): 947 - 957 .

26 . Inoue A , et al ; North East Japan Gefitinib Study Group . First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (9): 1394 - 1400 .

27 . Sequist LV , et al . First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations . J Clin Oncol . 2008 ; 26 (15): 2442 - 2449 .

28 . Asahina H , et al . A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations . Br J Cancer . 2006 ; 95 (8): 998 - 1004 .

29 . Inoue A , et al . Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations . J Clin Oncol . 2006 ; 24 (21): 3340 - 3346 .

32 . Thongprasert S , et al . Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS) . J Thorac Oncol . 2011 ; 6 (11): 1872 - 1880 .

33 . Mitsudomi T , et al ; West Japan Oncology Group . Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial . Lancet Oncol . 2010 ; 11 (2): 121 - 128 .

34 . Maemondo M , et al ; North-East Japan Study Group . Gefitinib or chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer with mutated EGFR . N Engl J Med . 2010 ; 362 (25): 2380 - 2388 .

35 . Zhou C , et al . Overall survival (OS) results from OPTIMAL (CTONG0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as first-line treatment for Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract 7520] . J Clin Oncol . 2012 ;30: 30 .

3.2.1 Recommendation

3.2.1.1. In patients with known EGFR mutations and stage IV NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI (gefitinib or erlotinib) is recommended based on superior response rates, PFS and toxicity profiles compared with platinum-based doublets (Grade 1A).

3.3 Use of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors

10 . Sandler A , et al . Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 2006 ; 355 (24): 2542 - 2550 .

	<p>40 . Socinski MA , et al . Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (31): 5255 - 5261 .</p> <p>41 . Wozniak AJ , et al . Clinical outcomes (CO) for special populations of patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from ARIES, a bevacizumab (BV) observational cohort study (OCS) [abstract] . J Clin Oncol . 2010 ; 28 (15s)(suppl):abstr7618.</p> <p>42 . Besse B, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases . Clin Cancer Res . 2010 ; 16 (1): 269 - 278 .</p> <p>43 . Reck M , 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: AVAiI . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (8): 1227 - 1234 .</p> <p>44 . Crinò L , et al . Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study . Lancet Oncol . 2010 ; 11 (8): 733 - 740 .</p> <p>45 . Hardy-Bessard AC , et al . Safety and efficacy of bevacizumab combined with taxanes in the first-line treatment of metastatic breast cancer: ATHENA study-France [in French] . Bull Cancer . 2012 ; 99 (6): 609 - 618 .</p> <p>46 . Miller VA , et al . A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for firstline treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol. 2009 27 (18s)(suppl):abstrLBA8002.</p> <p>47 . Carden CP , et al . What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? Neurooncol . 2008 ; 10 (4): 624 - 630 .</p> <p>48 . Leighl NB , et al . Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study . Br J Cancer . 2011 ; 104 (3): 413 - 418 .</p> <p>49 . Griesinger F , et al . Safety of first-line bevacizumab- based therapy with concomitant cardiovascular or anticoagulation medication in advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in MO19390 (SAiL) [abstract] . J Clin Oncol . 2008 ; 26 (suppl)8049.</p> <p>3.3.1.1. Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended (Grade 1A) .</p> <p>3.3.1.2. In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option (Grade 2B) .</p> <p>Remark: No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.</p>
<p>National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011 [31].</p>	<p>Fragestellung</p> <p>It offers evidence-based advice on the care and treatment of people with lung cancer.</p> <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u> evidenz- und konsensbasierte Aktualisierung, Entwicklergruppe: „team of health professionals, lay representatives and technical experts“, systematische Literatursuche und –bewertung, formaler Konsensprozess, Expertenreview</p> <p>Update: erste Version von 2005, “This guideline will shortly be checked to see if it needs updating, Next review date: December 2015”</p>

<p>Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer</p> <p>und</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011 [34].</p> <p>The diagnosis and treatment of lung cancer</p>	<p><u>Suchzeitraum:</u> July 2010</p> <p><u>LoE/GoR:</u> In den 'qualifying statements' beschrieben: „covering the strength of evidence, the degree of consensus“. Bei niedriger Evidenzqualität bzw. fehlender Evidenz informale Konsentierung. “To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At the start of the guideline development process all GDG members' interests were recorded on a standard declaration form that covered consultancies, fee-paid work, share-holdings, fellowships and support from the healthcare industry. At all subsequent GDG meetings, members declared new, arising conflicts of interest which were always recorded • Es wurden keine speziellen Empfehlungen für ALK-positive Patienten in der Erstlinie ausgesprochen
<p>und</p> <p>National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [32].</p> <p>Lung cancer: Evidence Update, November 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 121 'The diagnosis and treatment of lung cancer'</p>	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Combination treatment for non-small-cell lung cancer</p> <p>1.4.32 Consider chemoradiotherapy for patients with stage II or III NSCLC who are not suitable for surgery. Balance potential benefit in survival with the risk of additional toxicities. [new 2011]</p> <p>Chemotherapy for non-small-cell lung cancer</p> <p>1.4.40 Chemotherapy should be offered to patients with stage III or IV NSCLC and good performance status (WHO 0, 1 or a Karnofsky score of 80–100), to improve survival, disease control and quality of life. [2005]</p> <p>1.4.41 Chemotherapy for advanced NSCLC should be a combination of a single third generation drug (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine) plus a platinum drug. Either carboplatin or cisplatin may be administered, taking account of their toxicities, efficacy and convenience. [2005]</p> <p>1.4.42 Patients who are unable to tolerate a platinum combination may be offered single-agent chemotherapy with a third-generation drug. [2005]</p> <p>Key references</p> <p>Gao G, Chu H, Zhao L et al. (2012) A meta-analysis of paclitaxel-based chemotherapies administered once every week compared with once every 3 weeks first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 76: 380–6</p> <p>Li C, Sun Y, Pan Y et al. (2010) Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. <i>Lung</i> 188 359–64</p> <p>Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (2010) Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> issue 5: CD007309</p> <p>Supporting reference</p> <p>Centre for Reviews and Dissemination (2011) Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus</p>

(2011).

either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Gefitinib

Refer to Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192 [2010]).

Erlotinib

Refer to Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 162 [2008]).

Key references

Chen P, Wang L, Liu B et al. (2011b) EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer. *European Journal of Clinical Pharmacology* 67: 235–43

Jiang J, Huang L, Liang X et al. (2011) Gefitinib versus docetaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncologica* 50: 582–8

Lin H, Jiang J, Liang X et al. (2010) Chemotherapy with cetuximab of chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 70: 57–62

Supporting references

Centre for Reviews and Dissemination (2012) Gefitinib versus docetaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Centre for Reviews and Dissemination (2011) EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer. Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Pemetrexed

Refer to Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 181 [2010]).

Key reference

Li M, Zhang Q, Fu P et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS one* 7: e37229

Bevacizumab

Bevacizumab was not evaluated for NICE CG121. A NICE technology appraisal of bevacizumab for first-line treatment of locally advanced or metastatic lung cancer was terminated because the manufacturer decided not to launch or promote bevacizumab in this indication; however, bevacizumab has marketing authorisation for this indication in the UK.

Key references

Botrel TE, Clark O, Clark L et al. (2011) Efficacy of bevacizumab (bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung cancer* 74: 89–97

Cao C, Wang J, Bunjhoo H et al. (2012) Risk profile of bevacizumab in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncologica* 51: 151–6.

Lima AB, Macedo LT, Sasse AD (2011) Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 6: e22681

Supporting reference

Centre for Reviews and Dissemination (2012) Efficacy of bevacizumab (bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. Database of Abstracts of Reviews of Effects.

<p>National Comprehensive Cancer Network. 2016 [33].</p> <p>Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4.2016)</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Update der LL von 2015, Systematik der Literatursuche und -bewertung nicht vollständig transparent dargestellt, Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel, Interessenkonflikte unklar</p> <p>Literatursuche: in PubMed zwischen 06/2014 und 06/2015</p> <p>GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.</p> <div data-bbox="497 683 1339 1152" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div>

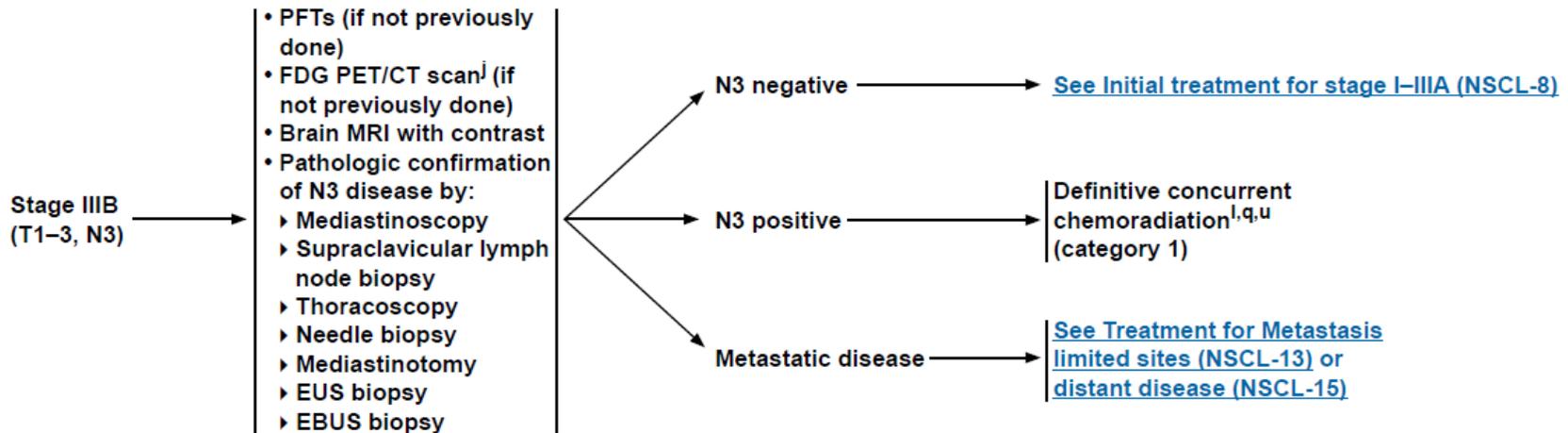
Empfehlungen

STAGE IIIB (T1-3, N3)

CLINICAL ASSESSMENT

PRETREATMENT EVALUATION

INITIAL TREATMENT



^lPositive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

^lSee [Principles of Radiation Therapy \(NSCL-C\)](#).

^qSee [Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy \(NSCL-E\)](#).

^uIf full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give additional 2 cycles of full-dose chemotherapy.

Stage IIIB (T4, N2-3)

CLINICAL ASSESSMENT

PRETREATMENT EVALUATION

INITIAL TREATMENT

Stage IIIB
(T4, N2-3)

- FDG PET/CT scan^j (if not previously done)
- Brain MRI with contrast
- Pathologic confirmation of N2-3 disease by either:
 - Mediastinoscopy
 - Supraclavicular lymph node biopsy
 - Thoracoscopy
 - Needle biopsy
 - Mediastinotomy
 - EUS biopsy
 - EBUS biopsy

Contralateral
mediastinal
node negative

Contralateral
mediastinal
node positive
(T4, N3)

Ipsilateral
mediastinal
node negative
(T4, N0-1)

Ipsilateral
mediastinal
node positive
(T4, N2)

[See Treatment for Stage IIIA \(NSCL-6\)](#)

Definitive concurrent
chemoradiation^{l,q,u}
(category 1)

Definitive concurrent
chemoradiation^{l,q,u}
(category 1)

Metastatic disease

[See Treatment for Metastasis
limited sites \(NSCL-13\) or
distant disease \(NSCL-15\)](#)

Stage IV, M1a:
pleural or
pericardial
effusion

Thoracentesis or
pericardiocentesis ±
thoracoscopy if
thoracentesis indeterminate

Negative^{aa}

Positive^{aa}

See Treatment according to
TNM stage [\(NSCL-8\)](#)

Local therapy if necessary (eg,
pleurodesis, ambulatory small catheter
drainage, pericardial window) +
treatment for stage IV disease solitary
site or distant disease [\(NSCL-16\)](#)

^jPositive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

^l[See Principles of Radiation Therapy \(NSCL-C\).](#)

^q[See Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy \(NSCL-E\).](#)

^uIf full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give additional 2 cycles of full-dose chemotherapy.

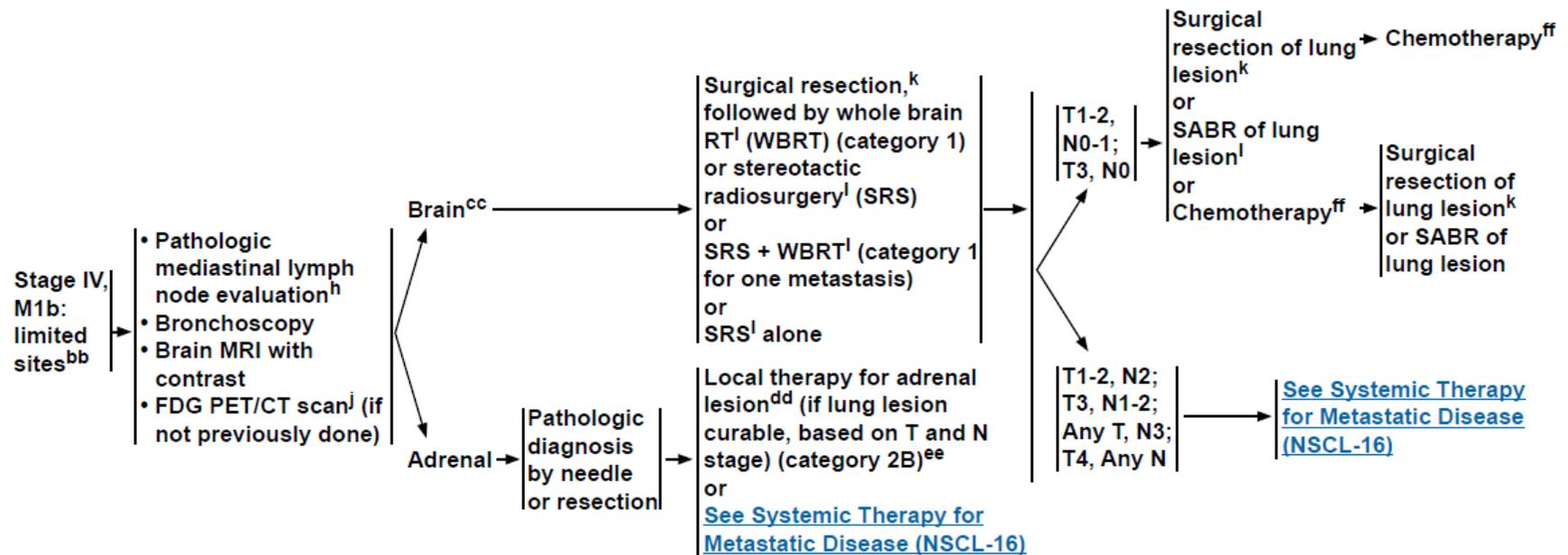
^{aa}While most pleural effusions associated with lung cancer are due to tumor, there are a few patients in whom multiple cytopathologic examinations of pleural fluid are negative for tumor and fluid is non-bloody and not an exudate. When these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging element. Pericardial effusion is classified using the same criteria.

NSCL-13

CLINICAL ASSESSMENT

PRETREATMENT EVALUATION

INITIAL TREATMENT



^hMethods for evaluation include mediastinoscopy, mediastinotomy, EBUS, EUS, and CT-guided biopsy.

^jPositive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

^kSee [Principles of Surgical Therapy \(NSCL-B\)](#).

^lSee [Principles of Radiation Therapy \(NSCL-C\)](#).

^{bb}Aggressive local therapy may be appropriate for selected patients with limited-site oligometastatic disease.

^{cc}See [NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#).

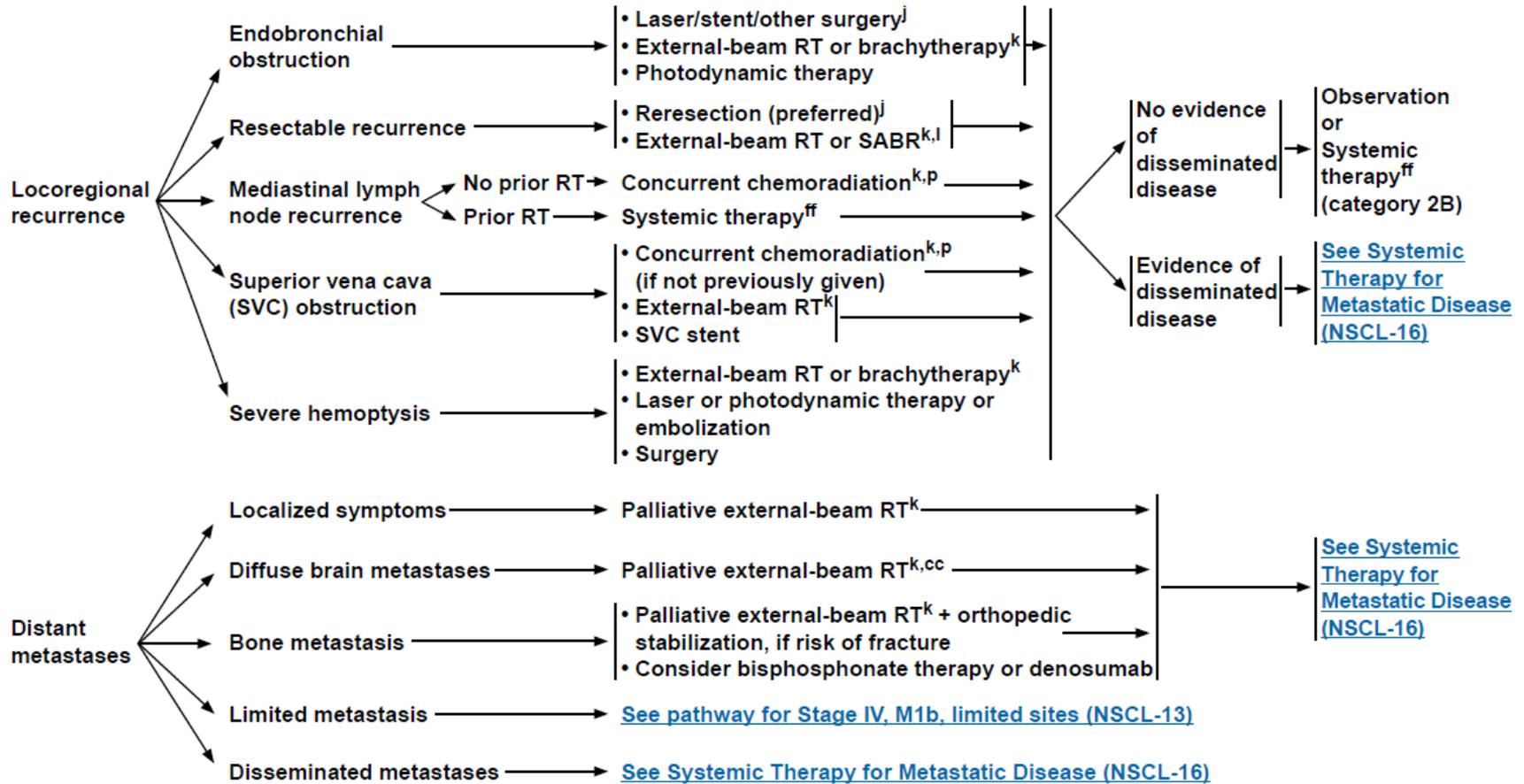
^{dd}May include adrenalectomy or RT (including SABR).

^{ee}Patients with N2 disease have a poor prognosis and systemic therapy should be considered.

^{ff}See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\)](#).

NSCL-15

THERAPY FOR RECURRENCE AND METASTASIS



^jSee Principles of Surgical Therapy (NSCL-B).

^kSee Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).

^lInterventional radiology ablation is an option for selected patients.

^pSee Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E).

^{cc}See NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers.

^{ff}See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).

NSCL-16

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC DISEASE

Metastatic Disease

- Establish histologic subtype^a with adequate tissue for molecular testing (consider rebiopsy if appropriate)
- Smoking cessation counseling
- Integrate palliative care^c ([See NCCN Guidelines for Palliative Care](#))

HISTOLOGIC SUBTYPE

- Adenocarcinoma
- Large Cell
- NSCLC not otherwise specified (NOS)

Squamous cell carcinoma

TESTING

- *EGFR* mutation testing (category 1)^a
- *ALK* testing (category 1)^a
- *EGFR* and *ALK* testing should be conducted as part of broad molecular profiling^{hh}

- Consider *EGFR* mutation and *ALK* testingⁱⁱ especially in never smokers or small biopsy specimens, or mixed histology^{jj}
- *EGFR* and *ALK* testing should be conducted as part of broad molecular profiling^{hh}

TESTING RESULTS

Sensitizing *EGFR* mutation positive

ALK positive

Both sensitizing *EGFR* mutation and *ALK* are negative or unknown^{kk}

Sensitizing *EGFR* mutation positive

ALK positive

Both sensitizing *EGFR* mutation and *ALK* are negative or unknown^{kk}

[See First-Line Therapy \(NSCL-17\)](#)

[See First-Line Therapy \(NSCL-18\)](#)

[See First-Line Therapy \(NSCL-19\)](#)

[See First-Line Therapy \(NSCL-17\)](#)

[See First-Line Therapy \(NSCL-18\)](#)

[See First-Line Therapy \(NSCL-20\)](#)

^a[See Principles of Pathologic Review \(NSCL-A\)](#).

^cTemel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.

^{hh}The NCCN NSCLC Guidelines Panel strongly endorses broader molecular profiling with the goal of identifying rare driver mutations for which effective drugs may already be available, or to appropriately counsel patients regarding the availability of clinical trials. Broad molecular profiling is a key component of the improvement of care of patients with NSCLC. [See Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations \(NSCL-H\)](#).

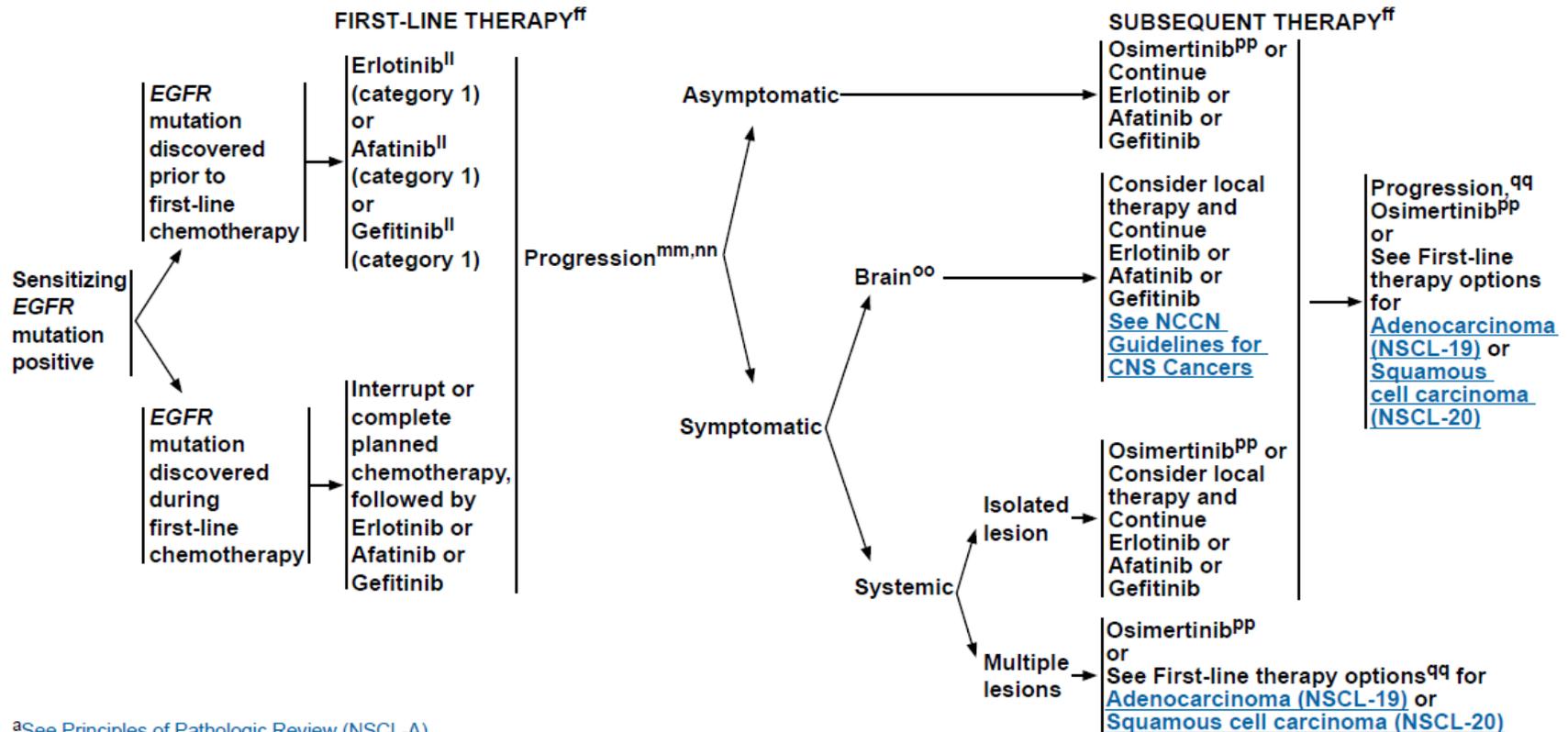
ⁱⁱIn patients with squamous cell carcinoma, the observed incidence of *EGFR* mutations is 2.7% with a confidence that the true incidence of mutations is less than 3.6%. This frequency of *EGFR* mutations does not justify routine testing of all tumor specimens. Forbes SA, Bharna G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIS). *Curr Protoc Hum Genet* 2008;chapter 10:unit 10.11.

^{jj}Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with *EGFR* mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2535-2540.

^{kk}Consider ROS1 testing; if positive, may treat with crizotinib. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.

NSCL-17

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^a



^aSee [Principles of Pathologic Review \(NSCL-A\)](#).

^{ff}See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\)](#).

^{ll}For performance status 0-4.

^{mm}Prior to changing therapy, a biopsy is reasonable to determine mechanism of acquired resistance.

ⁿⁿBeware of flare phenomenon in subset of patients who discontinue EGFR TKI. If disease flare occurs, restart EGFR TKI.

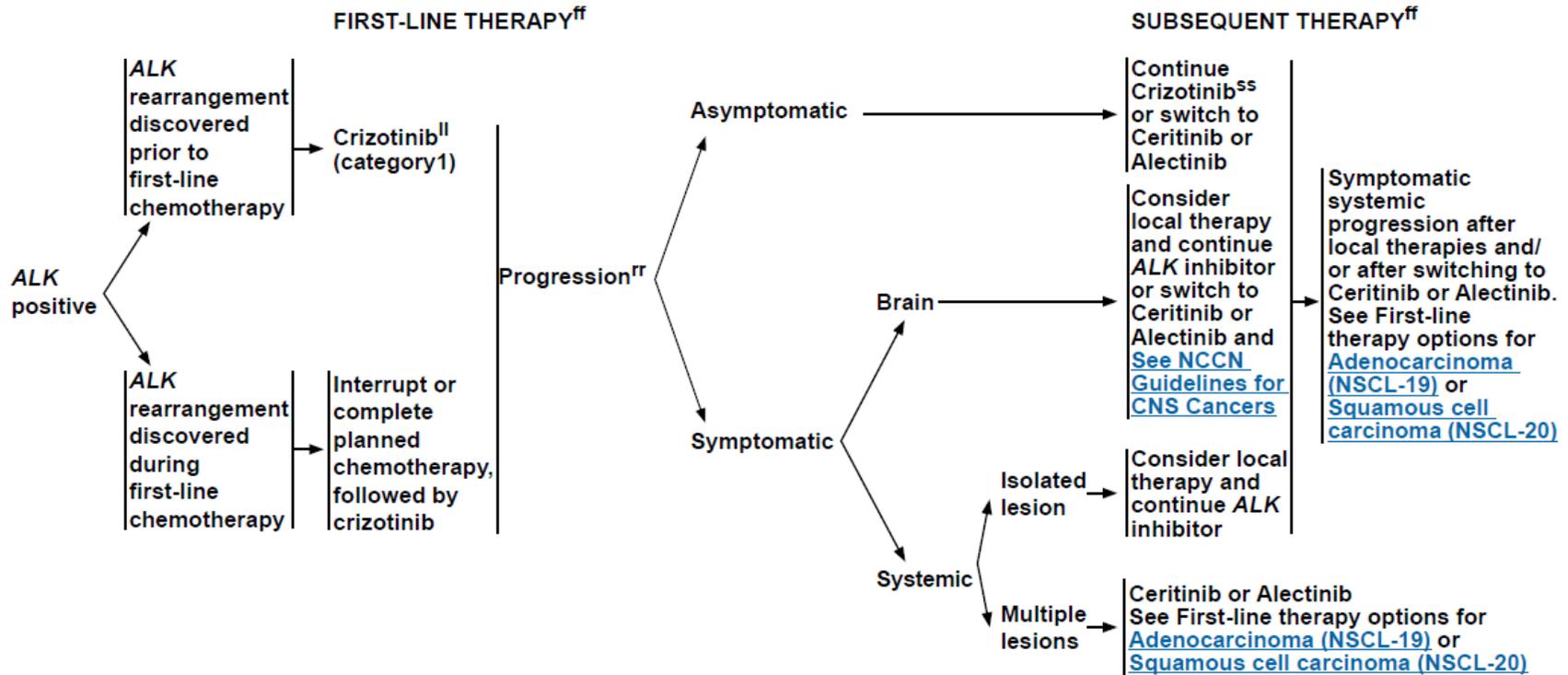
^{oo}Consider pulse erlotinib for carcinomatosis meningitis.

^{pp}Osimertinib is approved for patients with metastatic EGFR T790M mutation-positive tumors, as determined by an FDA-approved test or other validated laboratory-developed test performed in a CLIA-approved laboratory.

^{qq}Afatinib + cetuximab may be considered in patients with disease progression on EGFR TKI therapy.

NSCL-18

ALK POSITIVE^a



^aSee [Principles of Pathologic Review \(NSCL-A\)](#).

^{ff}See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\)](#).

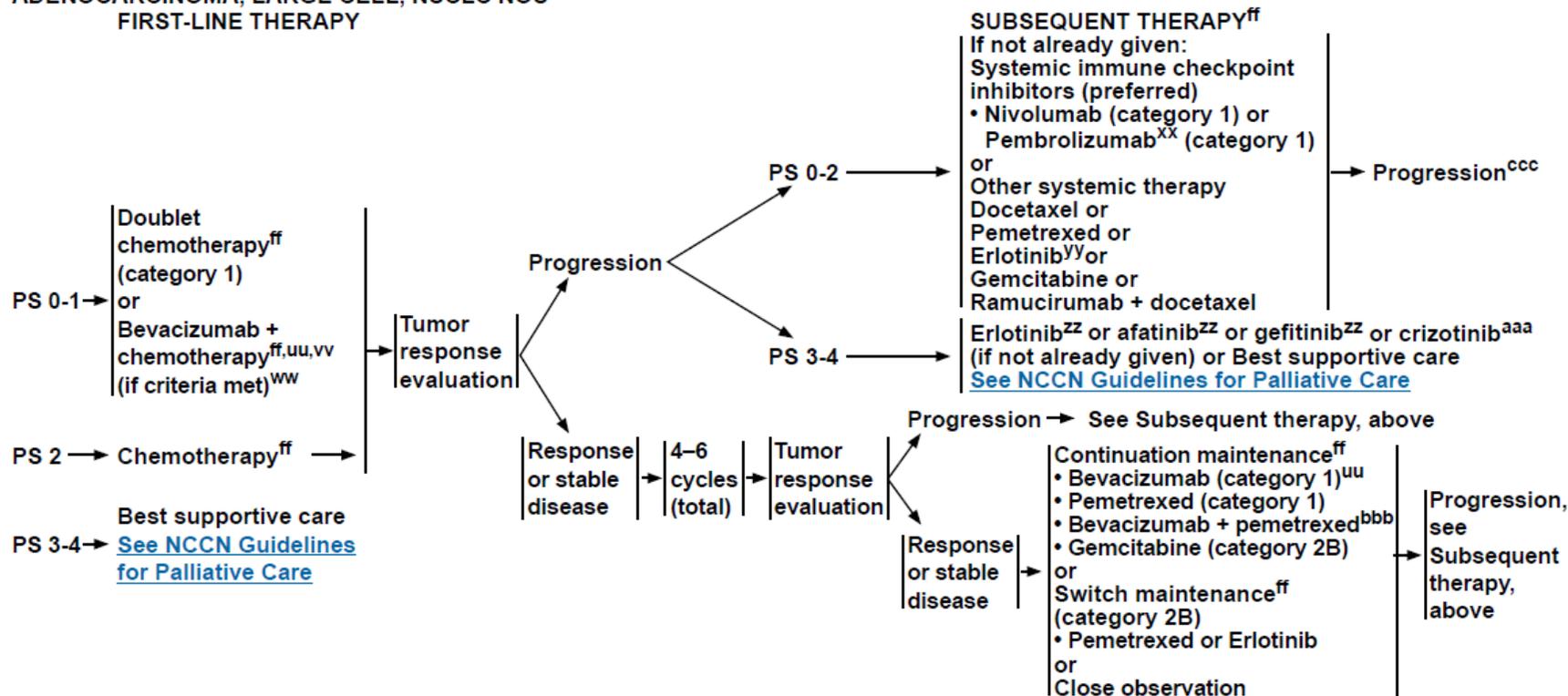
^{ff}For performance status 0-4.

^{ff}Patients who are intolerant to crizotinib may be switched to ceritinib or alectinib.

^{ss}For rapid radiologic progression or threatened organ function, alternate therapy should be instituted.

NSCL-19

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS^{tt} FIRST-LINE THERAPY



^{ff}See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\)](#).

^{tt}Consider additional mutational testing if only EGFR and ALK were performed. [See Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations \(NSCL-H\)](#).

^{uu}Bevacizumab should be given until progression.

^{vv}Any regimen with a high risk of thrombocytopenia and the potential risk of bleeding should be used with caution in combination with bevacizumab.

^{ww}Criteria for treatment with bevacizumab: non-squamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.

Bevacizumab should not be given as a single agent, unless as maintenance if initially used with chemotherapy.

^{xx}Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression, as determined by an FDA-approved test for PD-L1 with use of pembrolizumab.

^{yy}Recommend proteomic testing for patients with NSCLC and wild-type EGFR or with unknown EGFR status. A patient with a "poor" classification should not be offered erlotinib in the second-line setting. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, et al. *Lancet Oncol* 2014; 15:713-21.

^{zz}May be considered for PS 3 and 4 patients with sensitizing EGFR mutations.

^{aaa}May be considered for PS 3 and 4 patients if positive for the ALK rearrangement.

^{bbb}If bevacizumab was used with a first-line pemetrexed/platinum chemotherapy regimen.

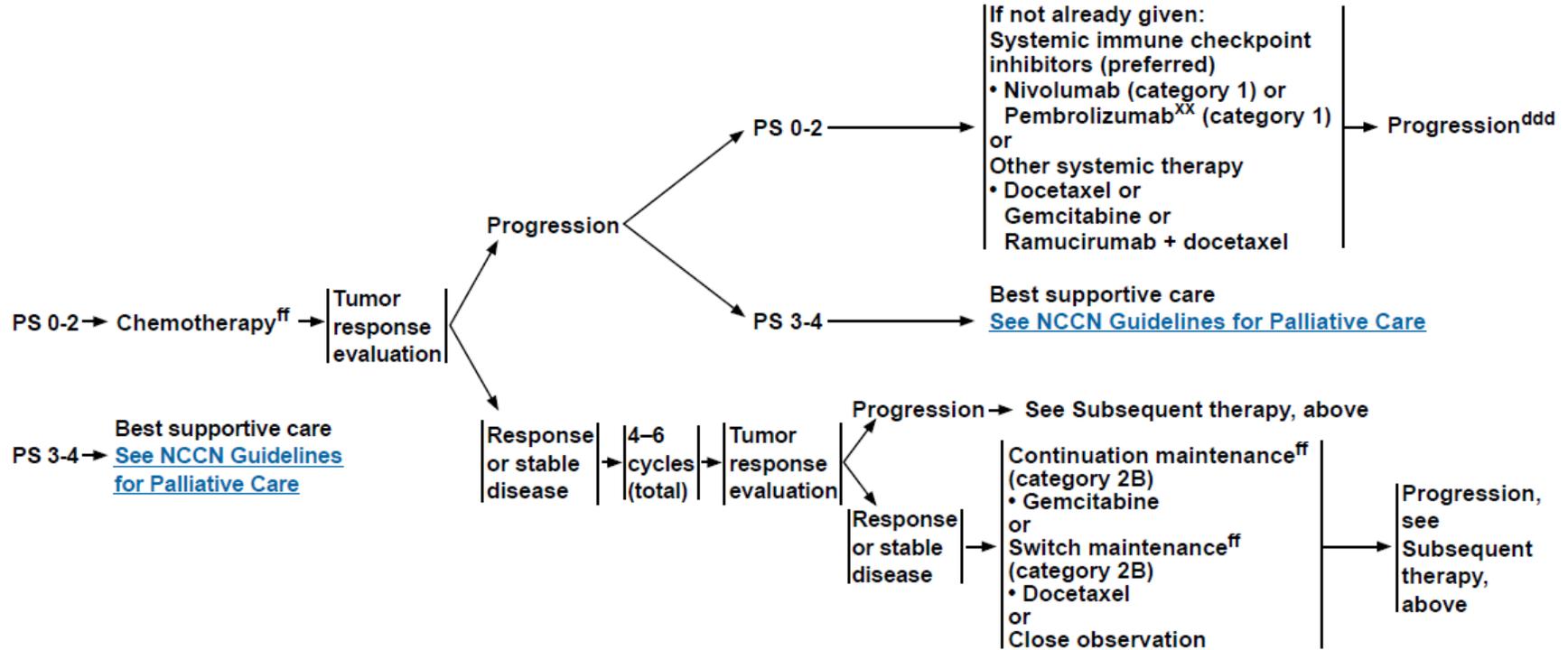
^{ccc}If not already given, options for PS 0-2 include erlotinib, nivolumab, pembrolizumab, docetaxel (category 2B), pemetrexed (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include erlotinib or best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

NSCL-20

SQUAMOUS CELL CARCINOMA^{tt}

FIRST-LINE THERAPY

SUBSEQUENT THERAPY^{ff}



^{ff}See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\)](#).

^{tt}Consider additional mutational testing if only EGFR and ALK were performed. See [Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations \(NSCL-H\)](#).

^{xx}Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression, as determined by an FDA-approved test for PD-L1 with use of pembrolizumab.

^{ddd}If not already given, options for PS 0-2 include nivolumab, pembrolizumab, docetaxel (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

NSCL-F (1 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (1 OF 4)

ADVANCED DISEASE:

- The drug regimen with the highest likelihood of benefit with toxicity deemed acceptable to both the physician and the patient should be given as initial therapy for advanced lung cancer.
- Stage, weight loss, performance status, and gender predict survival.
- Platinum-based chemotherapy prolongs survival, improves symptom control, and yields superior quality of life compared to best supportive care.
- Histology of NSCLC is important in the selection of systemic therapy.
- New agent/platinum combinations have generated a plateau in overall response rate ($\approx 25\%$ – 35%), time to progression (4–6 mo), median survival (8–10 mo), 1-year survival rate (30%–40%), and 2-year survival rate (10%–15%) in fit patients.
- Unfit patients of any age (performance status 3–4) do not benefit from cytotoxic treatment, except erlotinib, afatinib, or gefitinib for *EGFR* mutation-positive and crizotinib for *ALK*-positive tumors of nonsquamous NSCLC or NSCLC NOS.

First-line Therapy

- There is superior efficacy and reduced toxicity for cisplatin/pemetrexed in patients with nonsquamous histology, in comparison to cisplatin/gemcitabine.
- There is superior efficacy for cisplatin/gemcitabine in patients with squamous histology, in comparison to cisplatin/pemetrexed.
- Two drug regimens are preferred; a third cytotoxic drug increases response rate but not survival. Single-agent therapy may be appropriate in select patients.
- Response assessment after 1–2 cycles, then every 2–4 cycles.

Maintenance Therapy

Continuation maintenance refers to the use of at least one of the agents given in first line, beyond 4–6 cycles, in the absence of disease progression. Switch maintenance refers to the initiation of a different agent, not included as part of the first-line regimen, in the absence of disease progression, after 4–6 cycles of initial therapy.

Subsequent Therapy

- In patients who have experienced disease progression either during or after first-line therapy, the following are established second-line agents.
 - › Nivolumab improves survival when compared with docetaxel.
 - › Pembrolizumab improves overall survival in PD-L1 positive tumors when compared with docetaxel.
 - › Docetaxel is superior to vinorelbine or ifosfamide.
 - › Pemetrexed is considered equivalent to docetaxel with less toxicity in patients with adenocarcinoma and large cell carcinoma.
 - › Ramucirumab + docetaxel improves survival when compared to docetaxel alone.
 - › Erlotinib is superior to best supportive care.

NSCL-F (2 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 of 4)†

First-line Systemic Therapy Options

Adenocarcinoma, Large cell, NSCLC NOS (PS 0-1)

- Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1)¹
- Bevacizumab/carboplatin/pemetrexed²
- Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed³
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)⁴
- Carboplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Carboplatin/etoposide (category 1)^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)⁸
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)⁹
- Carboplatin/pemetrexed (category 1)¹⁰
- Carboplatin/vinorelbine (category 1)¹¹
- Cisplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Cisplatin/etoposide (category 1)¹²
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{9,13}
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹⁴
- Cisplatin/pemetrexed (category 1)¹³
- Cisplatin/vinorelbine (category 1)^{5,9,15}
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)¹⁶
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)¹⁷

Adenocarcinoma, Large cell, NSCLC NOS (PS 2)

- Albumin-bound paclitaxel¹⁸
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{19,20}
- Carboplatin/docetaxel⁵
- Carboplatin/etoposide^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine⁸
- Carboplatin/paclitaxel⁹
- Carboplatin/pemetrexed¹⁰
- Carboplatin/vinorelbine
- Docetaxel^{21,22}
- Etoposide²³
- Gemcitabine²⁴⁻²⁶
- Gemcitabine/docetaxel¹⁶
- Gemcitabine/vinorelbine¹⁷
- Irinotecan^{27,28}
- Paclitaxel²⁹⁻³¹
- Pemetrexed³²
- Vinorelbine²¹

†Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.

NSCL-F (3 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (3 of 4)[†]

First-line Systemic Therapy Options

Squamous cell carcinoma (PS 0-1)

- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)⁴
- Carboplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Carboplatin/etoposide (category 1)^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)⁸
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)⁹
- Carboplatin/vinorelbine (category 1)¹¹
- Cisplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Cisplatin/etoposide (category 1)¹²
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{9,13}
- Cisplatin/gemcitabine/necitumumab (category 3)³³
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹⁴
- Cisplatin/vinorelbine (category 1)^{5,9,15}
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)¹⁶
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)¹⁷

Squamous cell carcinoma (PS 2)

- Albumin-bound paclitaxel¹⁸
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel¹⁹⁻²⁰
- Carboplatin/docetaxel⁵
- Carboplatin/etoposide^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine⁸
- Carboplatin/paclitaxel⁹
- Carboplatin/vinorelbine
- Cisplatin/gemcitabine/necitumumab (category 3)³³
- Docetaxel²¹⁻²²
- Etoposide²³
- Gemcitabine²⁴⁻²⁶
- Gemcitabine/docetaxel¹⁶
- Gemcitabine/vinorelbine¹⁷
- Irinotecan²⁷⁻²⁸
- Paclitaxel²⁹⁻³¹
- Vinorelbine²¹

[†]Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.

NSCL-F (4 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (4 of 4)

- ¹Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
- ²Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. Pointbreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4349-4357.
- ³Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *AVAPERL*. *J Clin Oncol* 2013;31:3004-3011.
- ⁴Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062.
- ⁵Fossella F, Periera JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3016-3024.
- ⁶Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990;8:1556-1562.
- ⁷Frasci G, Comella P, Panza N, et al. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. *Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia*. *Eur J Cancer* 1998;34:1710-1714.
- ⁸Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinorelbine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;98:542-553.
- ⁹Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323.
- ¹⁰Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res* 2005;11:690-696.
- ¹¹Riedel RF, Andrews C, Garst J, et al. A phase II trial of carboplatin/vinorelbine with pegfilgrastim support for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:520-526.
- ¹²Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.
- ¹³Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.
- ¹⁴Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
- ¹⁵Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218.
- ¹⁶Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16:602-610.
- ¹⁷Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, et al. Randomized study of vinorelbine-gemcitabine versus vinorelbine-carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;49:233-240.
- ¹⁸Green M, Manikhas G, Orlov S, et al. Abraxane®, a novel Cremophor®-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1263-1268.
- ¹⁹Rizvi N, Riely G, Azzoli C, et al. Phase I/II Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:639-643.
- ²⁰Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062.
- ²¹Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362.
- ²²Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591-598.
- ²³Waits TM, Johnson DH, Hainsworth JD, et al. Prolonged administration of oral etoposide in non-small cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1992;292-296.
- ²⁴Zatloukal P, Kanitz E, Magyar P, et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer* 1998;22:243-250.
- ²⁵Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study group. *J Clin Oncol* 2005;23:8380-8288.
- ²⁶Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516-3524.
- ²⁷Georgoulas V, Kouroussis C, Agelidou A, et al. Irinotecan plus gemcitabine vs irinotecan for the second-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer pretreated with docetaxel and cisplatin: a multicentre, randomised, phase II study. *Br J Cancer* 2004;91:482-488.
- ²⁸Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:16-20.
- ²⁹Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005;23:190-196.
- ³⁰Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;44:231-239.
- ³¹Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, et al. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. *Oncology* 2004;66:347-352.
- ³²Hanna NH, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.
- ³³Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:763-774.

NSCL-H

EMERGING TARGETED AGENTS FOR PATIENTS WITH GENETIC ALTERATIONS

Genetic Alteration (ie, Driver event)	Available Targeted Agents with Activity Against Driver Event in Lung Cancer
BRAF V600E mutation*	vemurafenib ^{1,2} dabrafenib ^{2,3} dabrafenib + trametinib ⁴
High-level MET amplification or MET exon 14 skipping mutation	crizotinib ^{5,6,7,8}
RET rearrangements	cabozantinib ^{9,10}
ROS1 rearrangements	crizotinib ¹¹
HER2 mutations	trastuzumab ¹² (category 2B) afatinib ¹³ (category 2B)

*Non-V600E mutations have variable kinase activity and response to these agents.

¹Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726-736.

²Gautschi O, Milia J, Cabarro B, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol* 2015;10:1451-1457.

³Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, et al. Interim results of phase II study BR113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 15): Abstract 8009.

⁴Planchard D, Groen HJM, Min Kim T, et al. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib in patients with BRAF V600E mutated metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33: Abstract 8006.

⁵Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol* 2011;6:942-946.

⁶Camidge RD, Ou S-HI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 5): Abstract 8001.

⁷Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5:850-859.

⁸Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015;5:842-849.

⁹Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov* 2013; 3:630-635.

¹⁰Drilon AE, Sima CS, Somwar R, et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers. *J Clin Oncol* 2015;33: Abstract 8007.

¹¹Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.

¹²Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2619-2621.

¹³Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013;31:1997-2003.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw
3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
4	advanced:ti,ab,kw or metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw
5	#2 and #3 and #4
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	(((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
3	((((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract])
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))

8	((#7) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/05"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) AND ((((((drug*[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	((((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumours[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
7	((#6) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/05"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp]))

Literatur:

1. **Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM.** Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012;19(1):e9-e15.
2. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage III [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2012. [Zugriff: 06.12.2016]. (Clinical practice guideline; Band LU-003). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf>.
3. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 06.12.2016]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nslc-stage4.pdf>.
4. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 04.2015. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2015. [Zugriff: 06.12.2016]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
5. **Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, et al.** Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011;22(10):2277-2285.
6. **Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, et al.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2013;17:1-278.
7. **Brown T, Pilkington G, Boland A, Oyee J, Tudur Smith C, Dundar Y, et al.** Clinical effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2013;17(6):1-99.
8. **Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T.** Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist* 2015;20(4):400-410.
9. **Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N.** The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS One* 2013;8(4):e62038.
10. **de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013(8):Cd009256. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/abstract>.
11. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC, Group LDS.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A

- Clinical Practice Guideline [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2014. [Zugriff: 06.12.2016]. (Evidence-Based Series; Band 7-9, Vers. 2). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>.
12. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC.** Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2015;22(3):e183-215.
 13. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO);, 2016. [Zugriff: 06.12.2016]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
 14. **Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al.** Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011;22(9):842-852.
 15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers vom 17. Juli 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 06.12.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2035/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_BAnz.pdf.
 16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16.06.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.12.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf.
 17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib vom 15.09.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.12.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2700/>.
 18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 06.12.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163.pdf.
 19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib vom 17.12.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 06.12.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2414/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171.pdf.

20. **Guetz GD, Landre T, Uzzan B, Chouahnia K, Nicolas P, Morere JF.** Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis. *Target Oncol* 2016;11(1):41-47.
21. **Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, et al.** Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(2):213-227.
22. **Hong S, Tan M, Wang S, Luo S, Chen Y, Zhang L.** Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(5):909-921.
23. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013;18(6):1005-1013.
24. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, et al.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311(14):1430-1437.
25. **Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al.** Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7(5):e37229.
26. **Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, et al.** Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One* 2014;9(2):e85245.
27. **Lima AB, Macedo LT, Sasse AD.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(8):e22681.
28. **Luo L, Hu Q, Jiang JX, Yang X, Dinglin XX, Lin X, et al.** Comparing single-agent with doublet chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with performance status 2: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(3):253-261.
29. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3488-3515.
30. **Morth C, Valachis A.** Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014;84(3):209-214.
31. **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer

- [online]. London (UK): NICE; 2011. [Zugriff: 06.12.2016]. (Clinical Guideline; Band 121). URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG121>.
32. **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: Evidence Update, November 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 121 'The diagnosis and treatment of lung cancer' (2011) [online]. London (UK): NICE; 2012. [Zugriff: 06.12.2016]. (Evidence Update; Band 24). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG121/documents/cg121-lung-cancer-evidence-update2>.
 33. **National Comprehensive Cancer Network.** Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 04.2016. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 06.12.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 34. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** The diagnosis and treatment of lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2011. [Zugriff: 06.12.2016]. (Clinical Guidelines; Band 121). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg121>.
 35. **Normando SR, Cruz FM, Del Giglio A.** Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2015;26(9):995-1003.
 36. **OuYang PY, Su Z, Mao YP, Deng W, Xie FY.** Combination of EGFR-TKIs and chemotherapy as first-line therapy for advanced NSCLC: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(11):e79000.
 37. **Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S.** Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clin Lung Cancer* 2012;13(2):107-114.
 38. **Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R.** A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 2015;70(4):359-367.
 39. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y.** Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012;190(5):477-485.
 40. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, 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* 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S.
 41. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. 02.2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 06.12.2016]. (SIGN publication; Band 137). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>.
 42. **Sheng J, Yang YP, Yang BJ, Zhao YY, Ma YX, Hong SD, et al.** Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(31):e1282.

43. **Sheng J, Yang YP, Zhao YY, Qin T, Hu ZH, Zhou T, et al.** The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With Chemotherapy for Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis From 9 Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(34):e1400.
44. **Sheng Z, Zhang Y.** EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2015;32(1):420.
45. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
46. **Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al.** Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(1):20-30.
47. **Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB.** Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2015;32(2):473.
48. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib compared with systemic chemotherapy as first-line treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(6):396-401.
49. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, et al.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. [Zugriff: 06.12.2016]. (KCE Report; Band 206). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf.
50. **Xiao HQ, Tian RH, Zhang ZH, Du KQ, Ni YM.** Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:1471-1476.
51. **Xu CA, Chang ZY, Wang XJ, Qi HY.** Doublets versus single-agent therapy as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? A systematic review of randomised controlled trials. *Int.J Clin Pract.* 2013;67(11):1118-1127.
52. **Yan H, Li H, Li Q, Zhao P, Wang W, Cao B.** The Efficacy of Synchronous Combination of Chemotherapy and EGFR TKIs for the First-Line Treatment of NSCLC: A Systematic Analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0135829.
53. **Yu Y, Xu X, Du Z, Shi M.** Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(5):1265-1275.

54. **Zhang L, Cao F, Wang Y, Wang S, Zhong D.** Antiangiogenic agents combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: overall and histology subgroup-specific meta-analysis. *Oncol Res Treat* 2014;37(12):710-718.
55. **Zhang TT, Wang RM, Yang Z, Chen GB.** Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Transl Oncol* 2016;18(6):576-581.
56. **Zhou H, Zeng C, Wang LY, Xie H, Zhou J, Diao P, et al.** Chemotherapy with or without gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 6,844 patients. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(17):3348-3355.
57. **Zhou JG, Tian X, Wang X, Tian JH, Wang Y, Wang F, et al.** Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Med Oncol* 2015;32(2):471.