Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Pembrolizumab

Vom 3. August 2017

Inhalt

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

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 51
5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 51
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 74
5.3 Stellungnahme der medac GmbH 99
5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA 104
5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG 113
5.6 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. 129
5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 138
5.8 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH 145
5.9 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 154
5.10 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH 163
5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 170
D. Anlagen 198
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 198
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 215

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 27. Januar 2017 hat Pembrolizumab (KEYTRUDA®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Februar 2017, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimit-

tel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 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 Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes neues Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) gemäß Fachinformation

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- 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

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

(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

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

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 dagegen sprechen.

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 Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffe zugelassen:

Bevacizumab, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Paclitaxel, Pemetrexed, 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:

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten –

(Stand: 08.06.2016): 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 (NSCLC) – Kombinationstherapie

Necitumumab: Beschluss vom 15.09.2016

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.

Nach der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews kommen als Vergleichstherapie für Pembrolizumab die Therapieoptionen in Betracht, die auch ohne Berücksichtigung der PD-L1-Expression in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms angewandt werden. Da aber Patienten mit Tumoren mit aktivierten EGFR- oder ALK-Mutationen vom Anwendungsgebiet ausgeschlossen sind, kommen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) und ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Crizotinib, Ceritinib) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Bei entsprechendem Allgemeinzustand des Patienten stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie den Standard dar. Diese umfasst nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der entsprechenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed), wobei alle Kombinationen als gleichwertig zu sehen sind und keine Kombination präferiert werden kann. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind vor allem patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann aber in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. bei vorbestehender Neuropathie, bei relevanter Hörschädigung, bei besonderer Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Aus den aktuellen Leitlinien kann nicht eindeutig abgeleitet werden, ob eine Platinbasierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden kann. Es ist die Toxizität einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegen den erwarteten Nutzen unter Berücksichtigung des reduzierten Allgemeinzustandes und weiterer patientenindividueller Kriterien abzuwägen. Für Patienten mit ECOG PS 2 kann alternativ eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin angewendet werden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für die Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne

EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 024, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wird. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für die Anwendung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Studie KEYNOTE 024 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab und einer platinbasierten Chemotherapie. Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren (stark positive PD-L1-Expression: TPS ≥50 %). Die Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (ECOG-Status 0 oder 1) und ihre Tumore sollten keine aktivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen. Die Patienten durften keine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben. Insgesamt wurden 305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten auf den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie). Von den 151 Patienten, die im Kontrollarm eine Platinbasierte Chemotherapie erhielten, wurden 47 Patienten (31 %) mit Cisplatin und 103 Patienten (68 %) mit Carboplatin behandelt.

Die Studie wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts der zweiten Interimsanalyse (09.05.2016) aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben beendet. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach Erreichen von 175 Ereignissen für den primären Endpunkt progressionsfreie Überleben. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Die Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung war ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe erlaubt.

Relevante Teilpopulation der Studie

Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, für die zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung bestimmt. Mit Hilfe einer retrospektiven Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann ermittelt werden, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach. Auf Grund der Befragung der Ärzte ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die als Näherung an die Vorgaben der Off-Label Richtlinie angesehen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns bleibt die Randomisierung

auch für die Teilpopulation erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet und mit Cisplatin behandelt werden sollten, Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden.

Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandelten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (HR: 0,57 [0,36; 0,92], p = 0,020).

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Der hohe Anteil an Therapiewechslern verzerrt den interessierenden Behandlungseffekt nicht, da Pembrolizumab als Zweitlinientherapie einen zugelassenen und adäquaten Bestandteil der Therapiestrategie der Kontrollgruppe darstellt. Unsicherheiten ergeben sich aus den insgesamt unreifen Daten zum Gesamtüberleben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

Morbidität

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit Hilfe der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Bewertung werden die Time-to-Event-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren.

Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential. Demnach ergibt sich für diese 8 Endpunkte zur Symptomatik jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesen Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig.

Gesundheitszustand
Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responsekriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied und für das Responsekriterium 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Patientenberichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Pembrolizumab, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Platinbasierten Chemotherapie aufzeigen. Es liegen Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität auf Basis der Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie vor.

<u>Lebensqualität</u>

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. In den für die Bewertung herangezogenen Time-to-Event-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Pembrolizumab bei den Funktionsskalen: körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend ergeben sich damit für Endpunkte des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Pembrolizumab, die insgesamt als eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet werden.
Insgesamt kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials wegen geringer Rücklaufquoten, des hohen Anteils informativer Zensierungen und unverblindeter Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie gesehen werden.

<u>Nebenwirkungen</u>

SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab

im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.
Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE

Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.
Das Ausmaß des höheren Schadens wird für den Endpunkt immunvermittelte UE als beträchtlich eingeschätzt. Für die schwerwiegenden Nebenwirkungen immunvermittelte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein höherer Schaden. Das Verzerrungspotential der vom pU nachgereichten Analysen zu immunvermittelten UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch anzusehen.

Zu weiteren spezifischen UE legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation keine Daten vor.

Ein hoher Anteil an Patienten in der Gesamtpopulation hat in beiden Gruppen die Behandlung vorzeitig abgebrochen, UE wurden anschließend nur 30 bzw. SUE nur 90 Tage nachbeobachtet. Da die Behandlungsdauern im Median sehr verschieden sind (7 Monate im Pembrolizumab-Arm versus 3,5 Monate im platinbasierten Kombinationschemotherapie-Arm) sind auch die Beobachtungszeiten für UE bzw. SUE sehr verschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Eine kürzere Beobachtungszeit wegen Behandlungsabbruch kann sich durch eine damit einhergehende informative Zensierung verzerrend auf den geschätzten Effekt auswirken.

Insgesamt kann für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt werden. Nachteile werden innerhalb der spezifischen UE für die immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet. Zusammenfassend ergibt sich für die Nebenwirkungen ein Vorteil durch eine Therapie mit Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

<u>Gesamtbewertung</u>

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen liegen Ergebnisse der relevanten Teilpopulation in der Studie KEYNOTE 024 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Vorteile von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik aufgrund der Verringerung von bedeutsa-

men Symptomen. Für die Lebensqualität zeigen sich vorteilhafte Effekte für Pembrolizumab in den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion.
Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verringerung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den immunvermittelten Nebenwirkungen. Zu weiteren spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Die negativen Effekte bei den immunvermittelten Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte jedoch nicht infrage.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Ergebnisse zu Patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf diesen Endpunktebenen wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

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

ca. 4 000 Patienten

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 (56 209 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 folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 81,4 % (45 754 Patienten).[2]
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV (22 511 Patienten). [2]
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 – 78,5 % der Fälle durchgeführt (17 310 – 17 671 Patienten). [3]

[2] Dossier zu diesem Beschluss: Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); Vorgangsnummer: 2017-02-15-D-274
[3] Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

4. Der Anteil der Patienten ohne EGFR-positive Tumormutation liegt bei 95,1 % (16 462 – 16 805 Patienten). Dementsprechend weisen 848 – 866 Patienten eine EGFR-positive Tumormutation auf. [4]
5. Der Anteil der Patienten ohne ALK-positive Tumormutation liegt bei 96,1 % - 98 % (16 635 – 17 318 Patienten). Dementsprechend weisen 353 - 675 Patienten eine ALK-positive Tumormutation auf. [5]
6. Die Patienten mit EGFR-positiver Tumormutation und die Patienten mit ALK-positiver Tumormutation werden jeweils von den Patienten aus Rechenschritt 3 subtrahiert (15 787 – 16 452 Patienten).
7. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beträgt 28,9 % (4 562 – 4 755 Patienten).[6]
8. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,1 % ergeben sich 3 928 bis 4 094 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 KEYTRUDA® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur 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.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

• Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal

• Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Vor Beginn einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte regelhaft der PD-L1-Status der Tumoren vorliegen. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors sollte eine entsprechend validierte und robuste Methode verwendet werden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

[4] Pembrolizumab: Nutzenbewertung IQWiG zu diesem Beschluss (A17-06), Literatur: Quelle [32]
[5] Crizotinib: Nutzenbewertung IQWiG zum Beschluss vom 16. Juni 2016 (A15-59)
[6] Zulassungsstudie des pharmazeutischen Unternehmers (KEYNOTE 024)

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2017).

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				
Pembrolizumab	1 × alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:[7]				
Cisplatin[8] [9]	1 × pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin[10]	1 × pro 21 Tage	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 × pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 × pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 × pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 × pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 × pro 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ nab-Paclitaxel[11]	3 × pro 21 Tage	17 Zyklen	3	51

[7] Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.
[8] Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)
[9] Laut Fachinformation (CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Die verschiedenen Dosierungen sind mit der Angabe der Dosisspanne (75 – 100 mg / m^2 KOF) abgebildet.
[10] Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg / m^2 bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).
[11] nab-Paclitaxel ist nur in Kombination mit Carboplatin anzuwenden (Fachinformation: ABRAXANE CELGENE).

	Zyklus			
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:				
Gemcitabin	3 × pro 28 Tage Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 × pro 7 Tage Zyklus	52 Zyklen	1	52

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m^2 (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimitttel:					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 × 100 mg	17	34 Dfl.
zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:					
Cisplatin	75 - 100 mg / m^2	141,8 - 189 mg	1 × 50 mg 1 ×100 mg bis 2 × 100 mg	17	17 Dfl. 50 mg 17 Dfl. 100 mg bis 34 Dfl. 100 mg
Carboplatin[12]	500 mg / m^2	945 mg	1 × 600 mg 1 × 450 mg	17	17 Dfl. mit 600 mg 17 Dfl. mit 450 mg
+Vinorelbin	25 – 30 mg / m^2	47,3 mg – 56,7 mg	1 × 50 mg bis 1 × 50 mg 1 ×10 mg	34	34 Dfl. mit 50 mg bis 34 Dfl. mit 50 mg 34 Dfl. mit 10 mg
+Gemcitabin	1250 mg / m^2	2362,5 mg	2 × 1000 mg 2 × 200 mg	34	68 Dfl. mit 1000 mg 68 Dfl. mit 200 mg
+Docetaxel	75 mg / m^2	141,8 mg	1 × 160 mg	17	17 Dfl. mit 160 mg
+Paclitaxel	175	330,8 mg	1 × 300 mg	17	17 Dfl. mit 300 mg

[12] Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg / m^2 bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

	mg / m^2		2 × 30 mg		34 Dfl. mit 30 mg
+Pemetrexed	500 mg / m^2	945 mg	2 × 500 mg	17	34 Dfl. mit 500 mg
+nab-Paclitaxel	100 mg / m^2	189 mg	2 × 100 mg	51	102 Dfl. mit 100 mg
Monotherapie mit Gemcitabin und Vinorelbin:					
Gemcitabin	1000 mg / m^2	1890 mg	2 × 1000 mg	39	78 Dfl. mit 1000 mg
Vinorelbin	25 – 30 mg / m^2	47,3 - 56,7 mg	1 × 50 mg bis 1 × 50 mg 1 × 10 mg	52	52 Dfl. mit 50 mg bis 52 Dfl. mit 50 mg 52 Dfl. mit 10 mg
Dfl.: Durchstechflaschen					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	4 133,43 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	3 898,87 € [1,77 €[13]; 232,79 €[14]]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin	83,80 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 47,40 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	72,81 € [1,77 €[13]; 9,22 €[14]] 41,02 € [1,77 €[13]; 4,61 €[14]]
Carboplatin[15]	333,84 € 600 mg, 1 Durchstechflasche 252,92 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,75 € [1,77 €[13]; 15,32 €[14]] 239,67 € [1,77 €[13]; 11,48 €[14]]
Vinorelbin	156,38 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 41,33 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	136,21 € [1,77 €[13]; 18,40 €[14]] 35,72 € [1,77 €[13]; 3,84 €[14]]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche 28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 €[13]; 3,00 €[14]] 26,07 € [1,77 €[13]; 0,84 €[14]]
Docetaxel	1 397,30 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 220,09 € [1,77 €[13]; 175,44€[14]]

[13] Rabatt nach § 130 SGB V

[14] Rabatt nach § 130a SGB V

[15] Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Paclitaxel	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche 127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 €[13]; 55,55 €[14]] 119,98 € [1,77 €[13]; 5,52 €[14]]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 €[13]; 454,16 €[14]]
nab-Paclitaxel	415,56 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	391,39 € [1,77 €[13]; 22,40 €[14]]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung[16]	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung [17]	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Cisplatin	Forcierte Diurese[18]: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 mg / Tag	10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l / Tag	10 x 1000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €; 1,12 €) 43,91 € (2,55 €; 4,45 €)	9,77 € bis 15,23 €	17	166,16 € bis 258,87 €
Paclitaxel	Prämedikation:[19] Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €; 5,40 €)	7,20 €	17	122,47 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 68,45 €	63,50 € (1,77€; 3,18 €)	1,91 €	17	32,39 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 15,03 €	13,06 € (1,77€; 0,20 €)	2,61 €	17	44,40 €
Pemetrexed	Prämedikation:[20] Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77€; 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
	Folsäure 350 - 1 000 µg/Tag, oral	100 x 400 µg: 14,95 €	12,25 € (0,75€; 1,95 €)	0,12 € bis 0,25 €	365	44,71 € bis 89,43 €
	Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg:[21] 7,40 €	6,71€ (0,37€; 0,32 €)	0,67 €	6	4,03 €
Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.						

[16] Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2017

[17] Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag

[18] Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

[19] Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

[20] Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 01/2017)

[21] Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslsg.: 7,40 € (Stand: 15.07.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. Februar 2014 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 16. Dezember 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 10. Februar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. Februar 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 Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Mai 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juni 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Juni 2017 statt.

Mit Schreiben vom 21. Juni 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juni 2017 übermittelt.

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 25. Juli 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. August 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Januar 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2017	Bestätigung/Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Juni 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	27. Juni 2017 4. Juli 2017 18. Juli 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. August 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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)

Vom 3. August 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. August 2017 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 6. Juli 2017 (BAnz AT 09.08.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 02. Februar 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Beschluss vom: 3. August 2017
In Kraft getreten am: 3. August 2017
BAnz AT 17.08.2017 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.01.2017):
KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- 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

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie – KEYNOTE024: Pembrolizumab vs. Platinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) [22]

Endpunkt	**Interventionsgruppe** Pembrolizumab		**Kontrollgruppe** Platinbasierte Chemotherapie[a]		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[b] absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
	109	n. e. [n.b.; n.b.] 30 (27,5)	107	12,6 [9,4; n. b.] 44 (41,1)	0,57 [0,36; 0,92] 0,020
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
Dyspnoe	107	n. e. [9,9; n. b.] 28 (26,2)	105	6,2 [4,2; n. b.] 41 (39,0)	0,54 [0,33; 0,87]; 0,012
Fatigue	107	3,5 [1,4; 9,6]; 53 (49,5)	105	2,4 [1,4; 3,5] 64 (61,0)	0,69 [0,47; 1,00]; 0,049
Schlaflosigkeit	107	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (26,2)	105	6,5 [4,2; n. b.] 40 (38,1)	0,58 [0,35; 0,94]; 0,028
Schmerzen	107	7,6 [3,5; 11,8] 49 (45,8)	105	4,5 [3,4; 6,4] 53 (50,5)	0,68 [0,46; 1,03]; 0,067
Appetitverlust	107	n.e. [n.b.; n.b.] 30 (28,0)	105	4,6 [3,5; 9,9] 45 (42,9)	0,50 [0,31; 0,81]; 0,004

[22] Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A17-06)

Diarrhoe	107	n.e. [12,5; n. b.] 23 (21,5)	105	n. e. [7,1; n. b.] 29 (27,6)	0,60 [0,34; 1,05]; 0,073
Übelkeit und Erbrechen	107	15,9 [15,9; n. b.] 28 (26,2)	105	4,9 [1,5; 7,2] 46 (43,8)	0,38 [0,24; 0,62]; < 0,001
Obstipation	107	n.e. [7,6; n. b.] 33 (30,8)	105	4,4 [1,4; 8,3] 47 (44,8)	0,50 [0,32; 0,79]; 0,003
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
Dyspnoe	107	9,7 [3,4; n. b.] 45 (42,1)	105	4,0 [2,2; 5,6] 49 (46,7)	0,83 [0,55; 1,26]; 0,381
Schmerzen (Brust)	107	n.e. [n.b.; n.b.] 20 (18,7)	105	n.e. [7,1; n.b.] 28 (26,7)	0,60 [0,33; 1,07]; 0,084
Schmerzen (Arm/Schulter)	107	11,8 [11,8; n. b.] 31 (29,0)	105	8,3 [7,8; n.b.]; 28 (26,7)	0,82 [0,48; 1,39]; 0,459
Schmerzen (andere)	107	7,6 [5,1; 12,6] 45 (42,1)	105	6,1 [3,4; 8,3] 46 (43,8)	0,72 [0,47; 1,10]; 0,126
Husten	107	n.e. [8,5; n.b.] 30 (28,0)	105	8,2 [5,8; 12,2] 35 (33,3)	0,64 [0,38; 1,06]; 0,085
Hämoptoe	107	n.e. [n.b.; n.b.] 7 (6,5)	105	n.e. [n.b.; n.b.] 13 (12,4)	0,38 [0,15; 0,97]; 0,042
Alopezie	107	n.e. [n.b.; n.b.] 9 (8,4)	148	3,4 [1,9; 5,8] 50 (47,6)	0,09 [0,04; 0,19]; < 0,001
Dysphagie	107	n.e. [n.b.; n.b.] 18 (16,8)	105	12,2 [6,5; n.b.] 31 (29,5)	0,42 [0,23; 0,76]; 0,004
Mundschmerzen	107	n.e. [n.b.; n.b.] 19 (17,8)	105	7,2 [4,9; n.b.] 36 (34,3)	0,31 [0,17; 0,55];

					< 0,001
Periphere Neuropathie	107	13,8 [10,0; n.b.] 29 (27,1)	105	5,7 [3,9; 7,4] 45 (42,9)	0,47 [0,29; 0,75]; 0,002
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung					
Responderkriterium 10 Punkte	107	9,7 [3,5; n.b.] 42 (39,3)	105	3,7 [1,4; 4,8] 56 (53,3)	0,61 [0,40; 0,92]; 0,018
Responderkriterium 7 Punkte	107	3,6 [1,4; n.b.] 50 (46,7)	105	1,9 [1,4; 3,7] 61 (58,1)	0,68 [0,46; 1,01]; 0,055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
Globaler Gesundheitsstatus	107	7,8 [3,4; n.b.] 45 (42,1)	105	3,0 [1,8; 4,2] 52 (49,5)	0,69 [0,46; 1,04]; 0,079
Emotionale Funktion	107	n.e. [11,8; n.b.] 28 (26,2)	105	10,7 [5,5; n.b.] 35 (33,3)	0,60 [0,36; 1,00]; 0,052
Kognitive Funktion	107	15,4 [5,5; n.b.] 42 (39,3)	105	4,6 [2,8; n.b.] 45 (42,9)	0,71 [0,47; 1,10]; 0,123
Körperliche Funktion	107	8,5 [3,5; n.b.] 47 (43,9)	105	1,8[1,4; 3,7] 62 (59,0)	0,48 [0,32; 0,71]; < 0,001
Rollenfunktion	107	n.e. [3,5; n.b.] 40 (37,5)	105	4,0 [1,9; 6,1] 54 (51,4)	0,56 [0,37; 0,85]; 0,006
Soziale Funktion	107	n.e. [7,6; n.b.] 36 (33,6)	105	2,2 [1,4; 4,0] 56 (53,3)	0,42 [0,27; 0,64]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UE	109	0,2 [0,1; 0,4] 104 (95,4)	106	0,1 [0,1; 0,2] 102 (96,2)	-
SUE	109	12,4 [6,2; n.b.] 47 (43,1)	106	n.e. [3,7; n.b.] 49 (46,2)	0,87 [0,58; 1,30]; 0,503

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	109	7,6 [4,2; n.b.] 56 (51,4)	106	1,4 [1,1; 2,1] 75 (70,8)	0,49 [0,34; 070]; < 0,001
Spezifische UE					
Immunvermittelte UE	109	n.e. [51,4; n. b.] 32 (29,4)	106	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (3,8)	9,50 [3,32; 27,17][e]; <0,001
Immunvermittelte SUE	109	n.e. [n.b.; n.b.] 11 (10,1)	106	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (0,9)	13,29 [1,70; 103,71][f]; 0,014
Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	109	n.e. [n.b.;n.b.] 9 (8,3)	106	n.e.[n.b.;n.b.] 1 (0,9)	9,21 [1,16; 73,01][g] 0,036
weitere spezifische UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[d]**
Abbruch wegen UE	109	12 (11,0)	106	19 (17,9)	0,61 [0,31; 1,20]; 0,154

a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel

b: Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leitstungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial), p-Wert aus Wald-Test

c: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode])

e: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,11 [0,04; 0,30]

f: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,08 [0,01; 0,59]

g: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,11 [0,01; 0,86]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lungenkrebs 13; RCT:

randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

ca. 4.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu KEYTRUDA® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur 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.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Vor Beginn einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte regelhaft der PD-L1-Status der Tumoren vorliegen. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors sollte eine entsprechend validierte und robuste Methode verwendet werden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	132 561,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Cisplatin + Vinorelbin	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Vinorelbin	4 631,14 bis 5 845,62 €
Gesamt	6 566,25 bis 8 321,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	8 429,79 bis 8 970,22 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	22 676,64 bis 23 217,07 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Paclitaxel	23 189,19
Gesamt	25 124,30 bis 25 664,73 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	520,29 bis 613,00 €
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	72 563,65 bis 73 104,08 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	443,25 bis 580,68 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	9 459,14 €
Vinorelbin	4 631,14 bis 5 845,62 €
Gesamt	14 090,28 bis 15 304,76 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	9 459,14 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	15 953,82 €
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	9 459,14 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	30 200,67 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	9 459,14 €
Paclitaxel	23 189,19
Gesamt	32 648,33 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	199,26 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	9 459,14 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	80 087,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 bis 166,94 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Carboplatin	9 459,14 €
nab-Paclitaxel	39 921,78 €
Gesamt	49 380,92 €
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 082,92 bis 8 940,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	3	51	4 131 €
Gemcitabin Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbin Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. August 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 3. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 17. August 2017
BAnz AT 17.08.2017 B3

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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 3. August 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. August 2017 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 6. Juli 2017 (BAnz AT 09.08.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 2. Februar 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Januar 2017):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- 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

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie – KEYNOTE024: Pembrolizumab vs. Platin-basierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation)[1]

	Interventionsgruppe Pembrolizumab		Kontrollgruppe Platin-basierte Chemotherapie[a]		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[b] absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
	109	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (27,5)	107	12,6 [9,4; n. b.] 44 (41,1)	0,57 [0,36; 0,92] 0,020
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
Dyspnoe	107	n. e. [9,9; n. b.] 28 (26,2)	105	6,2 [4,2; n. b.] 41 (39,0)	0,54 [0,33; 0,87]; 0,012
Fatigue	107	3,5 [1,4; 9,6]; 53 (49,5)	105	2,4 [1,4; 3,5] 64 (61,0)	0,69 [0,47; 1,00]; 0,049
Schlaflosigkeit	107	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (26,2)	105	6,5 [4,2; n. b.] 40 (38,1)	0,58 [0,35; 0,94]; 0,028
Schmerzen	107	7,6 [3,5; 11,8] 49 (45,8)	105	4,5 [3,4; 6,4] 53 (50,5)	0,68 [0,46; 1,03]; 0,067
Appetitverlust	107	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (28,0)	105	4,6 [3,5; 9,9] 45 (42,9)	0,50 [0,31; 0,81]; 0,004
Diarrhoe	107	n. e. [12,5; n. b.] 23 (21,5)	105	n. e. [7,1; n. b.] 29 (27,6)	0,60 [0,34; 1,05]; 0,073
Übelkeit und Erbrechen	107	15,9 [15,9; n. b.] 28 (26,2)	105	4,9 [1,5; 7,2] 46 (43,8)	0,38 [0,24; 0,62]; < 0,001
Obstipation	107	n. e. [7,6; n. b.] 33 (30,8)	105	4,4 [1,4; 8,3] 47 (44,8)	0,50 [0,32; 0,79]; 0,003
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
Dyspnoe	107	9,7 [3,4; n. b.] 45 (42,1)	105	4,0 [2,2; 5,6] 49 (46,7)	0,83 [0,55; 1,26]; 0,381
Schmerzen (Brust)	107	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (18,7)	105	n. e. [7,1; n. b.] 28 (26,7)	0,60 [0,33; 1,07]; 0,084
Schmerzen (Arm/Schulter)	107	11,8 [11,8; n. b.] 31 (29,0)	105	8,3 [7,8; n. b.] 28 (26,7)	0,82 [0,48; 1,39]; 0,459
Schmerzen (andere)	107	7,6 [5,1; 12,6] 45 (42,1)	105	6,1 [3,4; 8,3] 46 (43,8)	0,72 [0,47; 1,10]; 0,126
Husten	107	n. e. [8,5; n. b.] 30 (28,0)	105	8,2 [5,8; 12,2] 35 (33,3)	0,64 [0,38; 1,06]; 0,085
Hämoptoe	107	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (6,5)	105	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (12,4)	0,38 [0,15; 0,97]; 0,042
Alopezie	107	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (8,4)	148	3,4 [1,9; 5,8] 50 (47,6)	0,09 [0,04; 0,19]; < 0,001
Dysphagie	107	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (16,8)	105	12,2 [6,5; n. b.] 31 (29,5)	0,42 [0,23; 0,76]; 0,004
Mundschmerzen	107	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (17,8)	105	7,2 [4,9; n. b.] 36 (34,3)	0,31 [0,17; 0,55]; < 0,001
Periphere Neuropathie	107	13,8 [10,0; n. b.] 29 (27,1)	105	5,7 [3,9; 7,4] 45 (42,9)	0,47 [0,29; 0,75]; 0,002

[1] Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A17-06)

Endpunkt	Interventionsgruppe Pembrolizumab N	Interventionsgruppe Pembrolizumab Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Kontrollgruppe Platin-basierte Chemotherapie[a] N	Kontrollgruppe Platin-basierte Chemotherapie[a] Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[b] absolute Differenz
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung					
Responderkriterium 10 Punkte	107	9,7 [3,5; n. b.] 42 (39,3)	105	3,7 [1,4; 4,8] 56 (53,3)	0,61 [0,40; 0,92]; 0,018
Responderkriterium 7 Punkte	107	3,6 [1,4; n. b.] 50 (46,7)	105	1,9 [1,4; 3,7] 61 (58,1)	0,68 [0,46; 1,01]; 0,055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
Globaler Gesundheitsstatus	107	7,8 [3,4; n. b.] 45 (42,1)	105	3,0 [1,8; 4,2] 52 (49,5)	0,69 [0,46; 1,04]; 0,079
Emotionale Funktion	107	n. e. [11,8; n. b.] 28 (26,2)	105	10,7 [5,5; n. b.] 35 (33,3)	0,60 [0,36; 1,00]; 0,052
Kognitive Funktion	107	15,4 [5,5; n. b.] 42 (39,3)	105	4,6 [2,8; n. b.] 45 (42,9)	0,71 [0,47; 1,10]; 0,123
Körperliche Funktion	107	8,5 [3,5; n. b.] 47 (43,9)	105	1,8 [1,4; 3,7] 62 (59,0)	0,48 [0,32; 0,71]; < 0,001
Rollenfunktion	107	n. e. [3,5; n. b.] 40 (37,5)	105	4,0 [1,9; 6,1] 54 (51,4)	0,56 [0,37; 0,85]; 0,006
Soziale Funktion	107	n. e. [7,6; n. b.] 36 (33,6)	105	2,2 [1,4; 4,0] 56 (53,3)	0,42 [0,27; 0,64]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UE	109	0,2 [0,1; 0,4] 104 (95,4)	106	0,1 [0,1; 0,2] 102 (96,2)	–
SUE	109	12,4 [6,2; n. b.] 47 (43,1)	106	n. e. [3,7; n. b.] 49 (46,2)	0,87 [0,58; 1,30]; 0,503
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	109	7,6 [4,2; n. b.] 56 (51,4)	106	1,4 [1,1; 2,1] 75 (70,8)	0,49 [0,34; 0,70]; < 0,001
Spezifische UE					
Immunvermittelte UE	109	n. e. [51,4; n. b.] 32 (29,4)	106	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (3,8)	9,50 [3,32; 27,17][e]; < 0,001
Immunvermittelte SUE	109	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (10,1)	106	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (0,9)	13,29 [1,70; 103,71][f]; 0,014
Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	109	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (8,3)	106	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (0,9)	9,21 [1,16; 73,01][g] 0,036
weitere spezifische UE: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Abbruch wegen UE	109	12 (11,0)	106	19 (17,9)	0,61 [0,31; 1,20]; 0,154

a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel

b: Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial), p-Wert aus Wald-Test

c: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte

d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode])

e: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,11 [0,04; 0,30]

f: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,08 [0,01; 0,59]

g: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,11 [0,01; 0,86]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lungenkrebs 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

   ca. 4 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

   Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu KEYTRUDA® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2017):

   http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

   Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur 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.

   Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

   – Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal

   – Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

   Vor Beginn einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte regelhaft der PD-L1-Status der Tumoren vorliegen. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors sollte eine entsprechend validierte und robuste Methode verwendet werden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

4. Therapiekosten

   Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	132 561,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Cisplatin + Vinorelbin	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Vinorelbin	4 631,14 bis 5 845,62 €
Gesamt	6 566,25 bis 8 321,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	8 429,79 bis 8 970,22 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	22 676,64 bis 23 217,07 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Paclitaxel	23 189,19
Gesamt	25 124,30 bis 25 664,73 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	520,29 bis 613,00 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	72 563,65 bis 73 104,08 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	443,25 bis 580,68 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	9 459,14 €
Vinorelbin	4 631,14 bis 5 845,62 €
Gesamt	14 090,28 bis 15 304,76 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	9 459,14 €
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	15 953,82 €
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	9 459,14 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	30 200,67 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	9 459,14 €
Paclitaxel	23 189,19
Gesamt	32 648,33 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	199,26 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	9 459,14 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	80 087,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 bis 166,94 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Carboplatin	9 459,14 €
nab-Paclitaxel	39 921,78 €
Gesamt	49 380,92 €
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 082,92 bis 8 940,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	3	51	4 131 €
Gemcitabin Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbin Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. August 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 3. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Februar 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 3. Juli 2017 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)



Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** KEYTRUDA®
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GMBH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.06.2017
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274)

- Modul 1 (313,4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1800/2017-02-09_Modul1_Pembrolizumab.pdf)
- Modul 2 (389,2 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1801/2017-02-09_Modul2_Pembrolizumab.pdf)

- Modul 3 (1,5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1802/2017-02-09_Modul3A_Pembrolizumab.pdf)
- Modul 4 (3,9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09_Modul4A_Pembrolizumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (15,5 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1805/2017-02-15_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D-274.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor

Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore PD-L1 mit einem TPS (Tumor Proportion Score) von mindestens 50% exprimieren und keine aktivierenden EGFR- oder ALK-Mutationen aufzeigen, ist für:

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2

- 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

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Stand der Information: Dezember 2016

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 15.05.2017 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (1,2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.06.2017
- Mündliche Anhörung: 20.06.2017
  Bitte melden Sie sich bis zum 12.06.2017 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_AnlIII_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 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 **06.06.2017** 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-%20Pembrolizumab%20-%202017-02-15-D-274) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2017-02-15-D-274*). 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 20.06.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 12.06.2017 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 August 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 15.08.2015 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/)
- Verfahren vom 15.08.2016 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/259/)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20.06.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Pembrolizumab

Stand: 10.06.2017

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GMBH	06.06.2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	06.06.2017
medac GmbH	23.05.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH&Co KGaA	01.06.2017
Roche Pharma AG	02.06.2017
AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	06.06.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.06.2017
Novartis Pharma GmbH	06.06.2017
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	06.06.2017
AstraZeneca GmbH	06.06.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	06.06.2017

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
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Wendel-Schrief, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Tschiesner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Steck, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Dreher, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Spehn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Paulides, Hr.Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA						
Löser, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Kucka, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Köhler, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Isbary, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.						

Grohé, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fuchs, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ebert, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	06.06.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Studienpopulation der Studie KEYNOTE 024</u> Das IQWiG erkennt nur eine Teilpopulation der für die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 024 an. In dieser weltweit durchgeführten Studie wurde ein Teil der Patienten im Kontrollarm mit carboplatinbasierten Chemotherapien behandelt, die in Deutschland für die untersuchte Indikation nicht zugelassen sind. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung nur die Daten jener Patienten, die nach Maßgabe von Anlage VI zum Abschnitt K der deutschen Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) erstattungsfähig behandelt wurden. Die Ergebnisse einer Befragung zum TPC [Anm. MSD: *Treatment of Physician's Choice*] zeigten nach Auffassung des IQWiG, dass nicht alle Patienten in der Studie KEYNOTE 024 entsprechend der Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie behandelt wurden. Nach Auffassung des IQWiG sei nur eine Teilpopulation der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Der Teilung der Patientenpopulation wird nicht gefolgt; vielmehr ist der Nutzenbewertung die Gesamtpopulation zugrunde zu legen. Wie von MSD im Dossier dargelegt, bilden die Therapieoptionen im Kontrollarm der Studie KEYNOTE 024 die klinische Versorgungsrealität in der Erstlinienbehandlung bei NSCLC und die Empfehlungen der Leitlinien ab. Danach wird patientenindividuell nach Einschätzung des behandelnden Arztes zwischen cisplatin- und carboplatinbasierten Kombinationsche-	Relevante Teilpopulation der Studie Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, für die zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung bestimmt. Mit Hilfe einer retrospektiven Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann ermittelt werden, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach. Auf Grund der Befragung der Ärzte ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die als Näherung an die Vorgaben der Off-Label Richtlinie angesehen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns bleibt die Randomisierung auch für die Teilpopulation erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
motherapien abgewogen. In der Studie KEYNOTE 024 wurde die Einschätzung über die Wahl der Therapieoption für jeden Patienten vor Randomisierung und damit prospektiv, wie gefordert patientenindividuell getroffen. Um die Therapierationale für jede carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie im Einzelfall zu begründen, wurde diese im Rahmen einer retrospektiven Befragung zur TPC erhoben und im Dossier als Subgruppenanalyse ergänzend dargestellt. MSD kann durch die TPC Befragung darlegen, dass mindestens 2/3 der Patienten in der Studie KEYNOTE 024 gemäß Zulassungsstatus und AM-RL im Kontrollarm behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser Teilpopulation sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3). Zudem zeigen sich homogene Behandlungseffekte zwischen der Teilpopulation gemäß Zulassungsstatus und AM-RL und der Gruppe an Patienten, die nach Angabe der Prüfärzte grundsätzlich für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet gewesen wären. Gemäß den Angaben der Prüfärzte gaben sie hier dennoch Carboplatin den Vorzug, weil es etwa der etablierte Therapiestandard ihrer Praxis ist oder die Präferenz des Patienten war. Eine Betrachtung der gesamten Studienpopulation führt daher nicht zu einer Über- oder Unterschätzung des Therapieeffektes von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien. Deshalb ist die gesamte Studienpopulation der Studie KEYNOTE 024 für die Nutzenbewertung heranzuziehen (siehe Abschnitt 3.3.1 im IQWiG Methodenpapier, (1, 2)). Den Kritikpunkten des IQWiG hinsichtlich Ergebnissicherheit (Anhalts-	für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet und mit Cisplatin behandelt werden sollten, Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden. Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandelten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen.

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
punkt statt Hinweis auf Studienebene) sowie unvollständigen Analysen zur Teilpopulation wird nicht gefolgt. **Der Nachweis zum medizinischen Zusatznutzen ist demzufolge, wie auch im Dossier begründet dargelegt, von der gesamten Studienpopulation der Studie KEYNOTE 024 abzuleiten.** <u>Ausmaß des Zusatznutzens</u> Das IQWiG erkennt für Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikante Verbesserungen in der Überlebensdauer, bei Symptomen, der weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau leitet das IQWiG einen einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Dem kann nach Maßgabe der AM-NutzenV nicht gefolgt werden. Dort heißt es in § 5 Abs. 7 (3): *„Für Arzneimittel nach Absatz 3 sind das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt zu quantifizieren:* „1. *Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden*	Gesamtbewertung Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen liegen Ergebnisse der relevanten Teilpopulation in der Studie KEYNOTE 024 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Vorteile von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik aufgrund der Verringerung von bedeutsamen Symptomen. Für die Lebensqualität zeigen sich vorteilhafte Effekte für Pembrolizumab in den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verringerung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zur platinbasierten Chemo-

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen;…“ Die in der AM-NutzenV genannten Kriterien werden von Pembrolizumab erfüllt: Wie im Dossier (Modul 1, Modul 4A Abschnitt 4.1 und 4.4.2) gezeigt, reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard das Sterberisiko, das Auftreten schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen und führt zudem zu einer deutlich verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in mehreren Funktionen. Alle in § 5 Abs. 7 Nr. 1 Arzneimittel-Nutzenverordnung genannten Kriterien werden erfüllt. Da eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vorliegt ist von einem **erheblichen Zusatznutzen** auszugehen. **<u>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</u>** Das IQWiG bewertet die im Dossier angegebene Spanne für die Größe der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau als „Überschätzung“. Dieser Einschätzung wird nach eingehender Prüfung des Herleitungsalgorithmus und der zu Grunde liegenden Rechenschritte gefolgt. Unter Berücksichtigung der Kritik des IQWiG, korrigiert MSD die im Dossier angegebene Spanne der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 3.475 bis 5.404.	therapie zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den immunvermittelten Nebenwirkungen. Zu weiteren spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Die negativen Effekte bei den immunvermittelten Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte jedoch nicht infrage. Im Ergebnis wird für Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ca. 4 000 Patienten 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 (56 209 Patienten) als Grundlage für die Berech-

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nungen herangezogen, da es sich hier um 10 Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt: 1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 81,4 % (45 754 Patienten). [2] 2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV (22 511 Patienten). [2] 3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 – 78,5 % der Fälle durchgeführt (17 310 – 17 671 Patienten). [3] 4. Der Anteil der Patienten ohne EGFR-positive Tumormutation liegt bei 95,1 % (16 462 – 16 805 Patienten). Dementsprechend weisen 848 – 866 Patienten eine EGFR-positive Tumormutation auf. [4] 5. Der Anteil der Patienten ohne ALK-positive Tumormutation liegt bei 96,1 % - 98 % (16 635 – 17 318 Patienten). Dementsprechend weisen 353 - 675 Patienten eine ALKpositive Tumormutation auf. [5] 6. Die Patienten mit EGFR-positiver Tumormutation und die Patienten mit ALK-positiver Tumormutation werden jeweils von den Patienten aus Rechenschritt 3 subtrahiert (15 787 – 16 452 Patienten). 7. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beträgt 28,9 % (4 562 – 4 755 Patienten).[6]

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	8. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,1 % ergeben sich 3 928 bis 4 094 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 32, Zeile 10-19	Im Folgenden wird zu einzelnen Kritikpunkten des IQWiG Stellung genommen. **<u>Gesundheitszustand</u>** IQWiG Nutzenbewertung: „Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der VAS des EQ-5D erhoben. […] Für das Responsekriterium 10 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG ordnet die Ergebnisse der Erhebung mittels EQ-5D VAS unzutreffend dem Patienten-relevanten Endpunkt Gesundheitszu-	<u>Morbidität</u> *Gesundheitszustand* Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responsekriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied und für das Responsekriterium 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Patientenberichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Pembrolizumab, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie aufzeigen. Es liegen Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stand (Morbidität) zu. Tatsächlich stellt der Erhebungsbogen EQ-5D VAS laut Definition seiner Entwickler „an individual's rating for their current health-related quality of life state" (4) dar. Dieser Intention folgend und entsprechend der vorangegangenen Verfahren zu Wirkstoffen im Bereich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist der EQ-5D Fragebogen samt VAS der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität" zuzuordnen (5, 6). Wie in Modul 4A, Abschnitt 4.4.2 des Dossiers beschrieben, führt der statistisch signifikante Vorteil von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT. **Aus dieser bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Pembrolizumab in dem Patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ableiten.**	auf Basis der Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie vor. <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. In den für die Bewertung herangezogenen Time-to-Event-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Pembrolizumab bei den Funktionsskalen: körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zusammenfassend ergeben sich damit für Endpunkte des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Pembrolizumab, die insgesamt als eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebens-

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		qualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet werden. Insgesamt kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials wegen geringer Rücklaufquoten, des hohen Anteils informativer Zensierungen und unverblindeter Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie gesehen werden.
Seite 34/35, Zeile 12 ff	**<u>Effektmodifikatoren</u>** IQWiG Nutzenbewertung: „Subgruppen und andere Effektmodifikatoren: Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. […] Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal gibt. Für alle anderen Endpunkte werden […] nur Ergebnisse betrachtet, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorliegt. […] In Modul 4A des Dossiers beschreibt der pU, dass sich in den	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen zeigen, obwohl für das Merkmal Geschlecht für diesen Endpunkt ein Hinweis (p=0,089) auf eine Effektmodifikation vorliegt.“ Vorgeschlagene Änderung: Wie in der Methodik in Modul 4A des Dossiers (Abschnitt 4.2.5.5) beschrieben, ist ein p-Wert < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation anzusehen. Übereinstimmend hiermit sieht der Entwurf des IQWiG Methodenpapiers (Version 5.0) allein das Ergebnis eines Interaktionstests zu einem Niveau von α = 0,05 als signifikant an (1). Weitere Schwellenwerte, z. B. für Hinweise, werden hier nicht mehr genannt. Entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG wurden Ergebnisse unabhängig der Endpunktkategorie mit einem p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 im Dossier nicht diskutiert. Demzufolge wäre auch für den Endpunkt Gesamtüberleben nur ein Beleg für eine Effektmodifikation relevant, die allerdings nach übereinstimmender Einschätzung des IQWiG und des pU nicht vorliegt.	

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 35/36, Zeile 32 ff	**Bestimmung der Endpunktkategorien Symptomatik und Gesundheitszustand** IQWiG Nutzenbewertung: „Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer/nicht schwerwiegend oder schwer/schwerwiegend sind. […] Die Einordnung des IQWiG weicht für die Endpunkte Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathie von der Einschätzung des pU ab.“ Vorgeschlagene Änderung: Die Einordnung der Krankheitssymptomatik ist, wie in Modul 4A Abschnitt 4.4.2 des Dossiers beschrieben, nur für die Endpunktkategorien erfolgt, für die ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien abgeleitet wurde. Entsprechend der im Dossier beschriebenen Gründe sind diese Kategorien als schwere / schwerwiegende Symptome einzustufen, deren Linderung einen entsprechenden therapierelevanten Nutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT darstellt.	Morbidität *Symptomatik* Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit Hilfe der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Bewertung werden die Time-to-Event-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren. Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential. Demnach ergibt sich für diese 8 Endpunkte zur Symptomatik jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Endpunkte Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathie werden den schwerwiegenden / schweren Symptomen/ Folgekomplikationen zugeordnet. <u>Begründung der Endpunkte im Einzelnen:</u> **Dyspnoe:** Luft zum Atmen bzw. Sauerstoff ist für jeden Menschen überlebenswichtig. So ist das Gefühl, nicht mehr genug Luft zu bekommen und qualvoll ersticken zu müssen, eine bedrohliche Vorstellung und führt bei der/dem Betroffenen zu Unruhe und Todesangst. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) findet sich in der Sektion Pflege eine anschauliche Beschreibung der Symptome und Bedeutung für die Patienten (7): Dyspnoe oder Atemnot ist danach ein subjektives Symptom. Nur die/der Betroffene selbst könne die Anwesenheit sowie die Schwere von Atemnot beurteilen. In den letzten 24 Lebensstunden werde sie bei 80 % der Tumorbetroffenen als Hauptsymptom beschrieben.	ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesen Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig.

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gemäß den Angaben der Leitlinie der DGP stellt die Dyspnoe für die Betroffenen und deren Angehörige eine sehr hohe Belastung dar, die für beide Seiten mit erheblichen Ängsten einhergeht. Ausgeprägte Atemnot werde als akut bedrohliche Situation mit Todesangst erlebt, mit häufigem Teufelskreislauf aus Atemnot und Angst. Ein Mensch mit Dyspnoe ringe um jeden Atemzug, sodass „alle anderen Bedürfnisse in den Hintergrund treten“. Häufig träten Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens auf, so dass der Betroffene in seiner Beweglichkeit und seiner Autonomie stark eingeschränkt sei. Vielfach führe allein das Sprechen schon zu erheblichen Anstrengungen **Mundschmerzen** (engl. „sore mouth“) im Sinne einer Mukositis stellen ebenfalls eine schwerwiegende / schwere Beeinträchtigung für den Patienten dar. Auf der Internetseite des Krebsinformationsdienstes des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) findet sich dazu ein Merkblatt für Patienten, das hier in Auszügen zitiert wird (8): „Eine Mukositis kann schmerzhaft und dadurch sehr belastend sein.	

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Je nach Ausprägung kann sie dazu führen, dass die Krebsbehandlung unterbrochen werden muss. So kann eine Mukositis nicht nur erheblich die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen, sondern auch das Therapieziel gefährden." In der aktuellen S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientenInnen" findet sich dazu folgende Ausführung (9): „Orale Mucositis (OM) hat besonders in der ulzerativen Phase häufig eine Vielzahl klinischer Konsequenzen, dazu gehören: Schmerzen, eingeschränkte orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, erhöhtes Infektionsrisiko und in der Folge eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der Patienten". **Dysphagie:** Eine Dysphagie kann zu Husten während der Mahlzeit als Ausdruck einer Penetration (Eindringen von Nahrung bzw. Flüssigkeiten in die oberen Atemwege vor dem Schlucken) oder Aspiration (des Übertritts von Nahrung bzw. Flüssigkeiten in die unteren Atemwege), zu Hypersalivation, bis zu einer generellen Unfähigkeit zur Nahrungsaufnahme führen. Dies kann zu einer raschen Gewichtsabnahme und damit einhergehender Komplikationen führen. Insgesamt wirkt	

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich Dysphagie negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus und wird als prognostischer Faktor für die Mortalität diskutiert (10). Folgeerscheinungen der Dysphagie können außerdem akute und wiederkehrende Lungenentzündungen sowie Fieber sein. Auch die **periphere Neuropathie** stellt eine schwerwiegende / schwere Beeinträchtigung für den Patienten da. Der Krebsinformationsdienst des DKFZ (11) beschreibt „neuropathische Beschwerden als gefürchtete Nebenwirkung einiger Krebsbehandlungen. […] Die Taubheit führt zu Schwierigkeiten bei feinmotorischen, alltäglichen Aktivitäten: Das Zuknöpfen eines Hemdes, das Aufdrehen einer Flasche oder Schreiben wird zu einer großen Herausforderung. Sind die Füße betroffen, kann dies dazu führen, dass man nicht mehr so stabil geht, häufiger das Gleichgewicht verliert und stürzt. Auch oberflächliche Verletzungen an Händen und Füßen bleiben oft unbemerkt: Unversorgte Wunden werden leichter zur Eintrittspforte von Krankheitserregern, deshalb steigt bei Neuropathien das Risiko für Wundinfektionen. Sind eher motorische Nervenbahnen betroffen, die Muskeln aktivieren, kommt es unter Umständen zu unwillkürlichem Muskelzucken oder zu Muskelkrämpfen. Manche Betroffene haben auch einfach keine Kraft mehr in den Armen und Beinen. Sie können schlecht greifen oder	

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tun sich schwer beim Gehen." In der aktuellen S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientenInnen" findet sich zu Chemotherapie induzierter peripherer Neuropathie (CIPN) folgende Ausführung (9): „Die Symptome der CIPN sind vielfältig. Im Bereich des sensiblen Nervensystems können Hypästhesien, Parästhesien oder Hyperästhesien auftreten. Dazu kommen Beeinträchtigungen des Vibrationsempfindens oder des Lagesinnes (Tiefensensibilität) und insbesondere auch neuropathische Schmerzen. Typisch sind an den Fingerspitzen und Zehen beginnende Symptome, die sich im Verlauf handschuh- bzw. strumpfförmig ausbreiten. Paresen, Muskelkrämpfe oder abgeschwächte Reflexe sind Störungen des motorischen Nervensystems". **Die EMA hat periphere Polyneuropathien in ihrer Liste „Inclusion/exclusion criteria for the Important Medical Events" aufgenommen und stuft sie somit als schwerwiegend ein (12)**. Ereignisse dieser Liste werden von der EMA als schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) eingestuft und unterliegen entsprechenden Meldepflichten.	

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend sind Dyspnoe, Mundschmerz (Mukositis), Dysphagie und periphere Neuropathie als schwerwiegende / schwere Symptome einzustufen, insbesondere da sie den Alltag der Patienten stark beeinträchtigen und therapeutisch nur mit großem Aufwand (Mukositis) bzw. kaum (periphere Neuropathie) beherrscht werden können.	
Seite 18/19, Zeile 37 ff	**<u>Folgetherapien</u>** IQWiG Nutzenbewertung: „Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie lag im Vergleichsarm bei 16,6% (zusätzlich zu den Wechslern in den Pembrolizumab-Arm) und im Pembrolizumab-Arm bei 22,7%. Details zu den Folgebehandlungen sind im Dossier des pU nicht aufgeführt. Diese Angaben wären aber im Dossier zu einer Beschreibung der im jeweiligen Arm angewendeten Therapiestrategien notwendig.“ Vorgeschlagene Änderung: Diese Kritik des IQWiG erscheint nicht nachvollziehbar, da Angaben über die Folgetherapien unter „Concomitant Medications“ der Pa-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tienten im klinischen Studienbericht der Studie KEYNOTE 024 (Tabelle 14-23) im Modul 5 des Dossiers vorlagen. In der Tabelle 14-23 des klinischen Studienberichts sind sowohl Begleit- als auch Folgetherapien nach Behandlungsarm aufgeführt.	
Seite 23, Zeile 27-32	**<u>Behandlungsdauern</u>** IQWiG Nutzenbewertung: „In Modul 4A sind für den Vergleichsarm als mediane Behandlungsdauer diskrepante Angaben zu Modul 5 zu finden (6,4 Monate statt 3,5 Monate). Es besteht zudem aufgrund fehlender Angaben im Dossier Unklarheit, ob im Vergleichsarm die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed mit zur Behandlung gezählt wurde oder das Erreichen der maximalen Anzahl von 4 bis 6 Zyklen als Ende der Behandlung erfasst wurde." Vorgeschlagene Änderung: Die Angabe zur medianen Behandlungsdauer in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.1, bezieht sich auf die ITT Population und berücksichtigt damit auch die Patienten im Kontrollarm, die nach Krankheitsprogression in den Pembrolizumab-Arm wechselten. Die An-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gabe im klinischen Studienbericht in Modul 5 gibt die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm von der ersten bis zur letzten Dosierung des randomisierten Regimes – also ohne Berücksichtigung des Therapiewechsels – an. Die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed wurde für die Analysen der ITT Population berücksichtigt. Hat ein Patient im Kontrollarm die maximale Anzahl an Zyklen erreicht, wurde dieser Zeitpunkt als Ende der Behandlung erfasst.	
Seite 43, Zeile 1 ff	**<u>Informationen zur TPC Befragung</u>** IQWiG Nutzenbewertung: „[…] Es liegen keine konkreten Angaben zur Durchführung der Befragung und zur Verteilung der Antworten in den Behandlungsgruppen vor." Vorgeschlagene Änderung: Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 im Modul 4A des Dossiers beschrieben, wurde die Therapierationale für eine carboplatinhaltige Kombinationschemotherapie retrospektiv für die Patienten in der Studie KEYNOTE 024 im Rahmen des TPC Surveys abgefragt. Dabei wurden die Prüfärzte nach der Therapierationale zu allen Patienten befragt, die vor Randomisierung einer carboplatinhaltigen Kombinationschemotherapie zugeordnet wurden. Dies erfolgte somit unabhän-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gig davon, ob die Patienten im Rahmen der Studie in den Kontroll- oder Interventionsarm randomisiert wurden. **Die gestellten Fragen sowie eine ausführliche Erläuterung zu den Antworten finden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.1 im Dossier.** Eine Analyse zur Verteilung der Antworten in den Behandlungsgruppen war somit nicht die Fragestellung dieser Erhebung und findet sich aus diesem Grund auch nicht im Dossier. Eine entsprechende Analyse ist in nachfolgender Tabelle dargelegt. Wie daraus hervorgeht, gibt es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Hinblick auf die Verteilung der Patienten, die gemäß Zulassungsstatus und AM-RL in der Studie KEYNOTE 024 behandelt wurden. Sie wurden entsprechend der Randomisierung entweder dem Pembrolizumab- oder dem Kontrollarm zugeordnet.	

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

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

Antworten der TPC Befragung zur Therapierationale einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie im Rahmen der KEYNOTE 024	**Randomisierte Patienten in den Pembrolizumab-Arm N (%[a])**	**Randomisierte Patienten in den SOC-Arm N (%[a])**
Patienten, für die Ergebnisse der Befragung vorliegen[b]	99	100
Nach Ermessen des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet	64 (64,6)	61 (61,0)
Gründe weshalb der Patient trotz Eignung für Cisplatin im Rahmen der Studie eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten sollte:		
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	22 (34,4)	19 (31,1)
Carboplatin ist Therapiestandard in der Praxis	41 (64,1)	41 (67,2)
Andere Gründe[c]	18 (23,5)	14 (14,8)
Nach Ermessen des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet[d]	35 (35,4)	39 (39,0)

a: Die Auswahl mehrerer Gründe für eine Therapierationale war im Rahmen der Befragung zulässig, daher überschreiten die prozentualen Angaben 100 %.

b: Die TPC Befragung wurde retrospektiv für die Studie KEYNOTE 024 durchgeführt, Informationen über die Therapierationale konnten für drei Patienten nicht ermittelt werden. Die Rücklaufquote beträgt 98,5 %.

c: Andere Gründe im Rahmen der Befragung waren z. B. Patientenpräferenz, kürzere Administrationsdauer von Carboplatin oder älterer Patient.

d: Als Begründung weshalb Patienten nicht für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet waren, wurden unter anderem Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Beeinträchtigungen des Gehörs oder Anfälligkeit für Übelkeit und Erbrechen angegeben. Die genannten Gründe sind in Übereinstimmung mit den beschriebenen Kontraindikationen der Fachinformation von Cisplatin, den Angaben der AM-RL zum Off-Label-Use von carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien bei NSCLC und den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zur Erstlinientherapie bei NSCLC.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician's Choice

Literaturverzeichnis

1. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). Allgemeine Methoden Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016. 2016.

2. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2. 2015.

3. BUNDESMINISTERIUM FÜR JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2014.

4. EuroQoL Group. EQ-5D Terminology: EQ VAS (URL: https://euroqol.org/support/terminology/, aufgerufen am 04.06.2017).

5. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 151). 2013.

6. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 206). 2014.

7. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PALLIATIVMEDIZIN (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Atemnot in der letzten Lebensphase (Stand: 06/2014). 2014.

8. DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM (DKFZ) - Krebsinformationsdienst. Schleimhautentzündungen bei Krebspatienten: Vorbeugen und lindern. 2016.

9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie - Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1. April 2017; AWMF-Registernummer: 032/054OL.

10. Ediebah DE, Coens C, Zikos E, Quinten C, Ringash J, King MT, et al. Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial. Br J Cancer. 2014;110(10):2427-33.

11. DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM (DKFZ) - Krebsinformationsdienst. Nervenschäden und Hörstörungen bei Krebspatienten: Erkennen und lindern. 2016.

12. European Medicines Agency (EMA). Inclusion/Exclusion criteria for the "Important medical events" list. 2017.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	06.06.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), Nr. 509, A17-06, Version 1.0, Stand: 10.05.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, *Fachausschuss der Bundesärztekammer,* www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	
<u>Einleitung</u> Bronchialkarzinome waren 2013 bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland (1). Sie waren 2015 für 45.224 Todesfälle verantwortlich und somit vierthäufigste Krebstodesursache (2). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgen damit den veränderten Rauchgewohnheiten der Geschlechter (1). Bronchialkarzinome haben eine ungünstige Prognose mit einer durchschnittlichen relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 20,8 % bei Frauen und 16,1 % bei Männern (1). Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor für Bronchialkarzinome und für über 80 % der Fälle verantwortlich (3). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit ca. 80 % häufigster histologischer Subtyp, mehr als 65 % dieser Patienten haben bereits bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene oder bereits metastasierte Erkrankung (4). Bei Patienten mit NSCLC ohne genetische Aberrationen und in gutem Allgemeinzustand gilt bislang eine platinbasierte Chemotherapie als medikamentöse Behandlung der ersten Wahl. Als Zweitlinientherapie stehen je nach Histologie und genetischen Veränderungen in den Tumorzellen sowie abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen weitere Wirkstoffe zur Verfügung (z. B. Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib, Ceritinib, Trametinib, Dabrafenib, Nivolumab) (5-7).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	
Bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen richtet sich die Auswahl der Therapie nach den (molekular)-genetischen Alterationen (Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutation, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Mutation, oder die Protoonkogene Tyrosin-Proteinkinase ROS (ROS1)) und der Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression auf den Tumorzellen. Zur Verfügung stehen u. a. die ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, die EGFR-TKI Afatinib, Erlotinib, Gefitinib sowie die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (5). Der humanisierte monoklonale (IgG4/Kappa-Isotyp) Antikörper Pembrolizumab hemmt durch die Bindung am Programmed-Death-1-Rezeptor (PD-1) die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit eine überschießende Immunreaktionen zu verhindern. Der PD-1-Rezeptor fungiert als negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, da die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation sowie die Zytokinsekretion, und damit die Immunantwort, hemmt. Er wird auf $CD4^+$- und $CD8^+$-Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen nachgewiesen. Viele Karzinome zeigen eine hohe PD-L1-Expression (z. B. Melanome, NSCLC, Urothelkarzinome) (8). Bei diesen Tumoren aktivieren tumorinfiltrierende Lymphozyten den PD-1-Signalweg. Dadurch wird eine sekundäre T-Zell-Anergie mit reduzierter Prozessierung von Tumorantigenen durch antigenpräsentierende Zellen induziert. Auf diese Weise kann unter Umständen eine zelluläre, gegen	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	
den Tumor gerichtete Immunantwort gehemmt werden (9). Pembrolizumab hemmt diesen negativen Regulationsweg und kann damit die immunologischen Voraussetzungen schaffen, bei manchen Patienten eine möglicherweise wirksame T-Zell-Reaktion als Antwort auf die Präsentation von Tumorantigenen zu induzieren (10). Pembrolizumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zugelassen: • zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms • zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen • zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie (10). In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Pembrolizumab in der Indikation Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beurteilt werden. Die Tumore sollen keine aktivierenden Mutationen des EGFR oder der ALK aufweisen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewer-tung,
S. 3–4,
S. 11</td><td><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>

In diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung soll der Zusatz-nutzen von Pembrolizumab bewertet werden, und zwar im Ver-gleich zur ZVT als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patienten. Die Tumore der Patienten sollen PD-L1 mit einem TPS von ≥ 50 % exprimieren. Zudem sollten die Tu-more keine aktivierenden Mutationen von EGFR oder ALK aufwei-sen.

Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:
<table><tr><th>Indikation</th><th>ZVT[a]</th></tr></table></td><td>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen[b]	•Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: - **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 cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) *oder* - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel •Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	
	a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Union Internationale Contre le Cancer (UICC)), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; pU: pharmazeutischer Unternehmer Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.	
IQWiG Dossierbewertung, S. 5, 7, 12, 18	**<u>Eingeschlossene Studien</u>** Es wurde die zulassungsrelevante Studie KEYNOTE-024 in die Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich um eine multizent-rische, multinationale, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie der Phase III (11). Insgesamt wurden 305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten in den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten in den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie). Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten alle drei Wochen für maximal 35 Zyklen 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Patienten im Vergleichsarm erhielten alle drei Wochen für 4–6 Zyklen eine von fünf möglichen verschiedenen platinbasierten Kombinationschemotherapien (Cisplatin kombi-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	niert mit Gemcitabin oder Pemetrexed, oder Carboplatin kombiniert mit Gemcitabin oder Pemetrexed oder nab-Paclitaxel). Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE). Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt. Grundsätzlich erfolgte die Behandlung nur bis zur maximalen Anzahl (35) der erlaubten Zyklen. Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit beliebigen Folgetherapien behandelt werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war bei Krankheitsprogression und Erfüllung der Einschlusskriterien nicht regelhaft vorgesehen, aber erlaubt. Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) erhoben. Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dimensions (EQ-5D) erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben.	
IQWiG Dossierbewertung S. 19–22	**<u>Kritik an der Studie</u>** Durch das offene Studiendesign besteht mit Ausnahme der Gesamtmortalität ein erhebliches Verzerrungspotenzial für die hier angesprochenen Endpunkte (12). Es wurden nur Patienten in gutem oder gering reduziertem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 oder 1 in die Studie aufgenommen. Auf Patienten mit einem ECOG-PS > 1 sind diese Ergebnisse deshalb nicht übertragbar. Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde entwickelt zur Erfassung von Symptomen (bspw. Husten, Hämoptysen, Dyspnoe und Schmerz), die mit einem NSCLC assoziiert sein können, und zur Erfassung von Nebenwirkungen konventioneller Chemo- und Radiotherapie (bspw. Haarverlust, Polyneuropathie, Mundschmerzen, Dysphagie) (13). Hierdurch werden bekannte Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie erfasst, wobei es sich jedoch um UE handelt, welche im Endpunkt Sicherheit bereits ab-	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Ergebnisse zu Patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf diesen Endpunktebenen wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. <u>Nebenwirkungen</u> Ein hoher Anteil an Patienten in der Gesamtpopulation hat in bei-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gedeckt werden. Die Operationalisierung der Sicherheitsdaten durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) erfolgte mittels der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE. Diese Operationalisierung wurde vom IQWiG übernommen. Aufgrund des Wirkmechanismus von Pembrolizumab sind viele UE auch spät zu erwarten (z. B. immunvermittelte UE können sowohl früh unter noch laufender Therapie als auch lange nach deren Ende auftreten) (8). Diese erst spät auftretenden UE sind wegen einer Nachbeobachtung für schwerwiegende UE (SUE) und immunvermittelte UE nur bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation möglicherweise bei der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht ausreichend erfasst. Zudem waren die Behandlungszeiten in den beiden Armen mit – im Median – 7,0 Monaten für Pembrolizumab und 3,5 Monaten für die platinbasierte Chemotherapie deutlich unterschiedlich. Die UE-Ereignisse wurden (je nach Kategorie) für 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Dosis und somit für unterschiedlich lange Zeiten in den Behandlungsgruppen erfasst. Aus diesen Gründen geben die im Dossier vorgelegten Sicherheitsdaten kein vollständiges Bild der Verträglichkeit und Sicherheit von Pembrolizumab. Eine bessere Verträglichkeit von Pembrolizumab kann aus diesen Daten nur mit eingeschränkter Aussagekraft abgeleitet werden.	den Gruppen die Behandlung vorzeitig abgebrochen, UE wurden anschließend nur 30 bzw. SUE nur 90 Tage nachbeobachtet. Da die Behandlungsdauern im Median sehr verschieden sind (7 Monate im Pembrolizumab-Arm versus 3,5 Monate im platinbasierten Kombinationschemotherapie-Arm) sind auch die Beobachtungszeiten für UE bzw. SUE sehr verschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Eine kürzere Beobachtungszeit wegen Behandlungsabbruch kann sich durch eine damit einhergehende informative Zensierung verzerrend auf den geschätzten Effekt auswirken. <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Begründung: Relevante Teilpopulation der Studie Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandelten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. 5	Im Vergleichsarm erhielten 68 % der Patienten (n = 103) eine carboplatinbasierte Chemotherapie. Das Verfahren, wie zwischen der Gabe von Cisplatin und Carboplatin im Vergleichsarm entschieden wurde, wird durch das IQWiG kritisiert: „Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, die für zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt.“ Die AkdÄ stimmt dieser Kritik grundsätzlich zu: In einer älteren Metaanalyse zum Vergleich von Cisplatin versus Carboplatin bei fortgeschrittenem NSCLC bestand für Cisplatin eine höhere objektive Remissionsrate, und ein – allerdings nicht signifikanter –Trend zu längerem Gesamtüberleben (OS) bei höherem emetischem Potenzial und höherer Nephrotoxizität (14). Der nicht signifikante Trend im OS war jedoch quantitativ gering (HR 1,07) und die Bevorzugung von Carboplatin bei vielen Patienten mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko entspricht auch europäischer Versorgungsrealität.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. 6	Das IQWiG hält das Verfahren des pU, aus der Gesamtpopulation der Studie die Teilpopulation zu selektieren, in der die platinbasierten Chemotherapien konform mit der Arzneimittelrichtlinie angewandt wurden, für prinzipiell geeignet, jedoch mit Unsicherheiten belastet: „Der pU adressiert die Frage, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie KEYNOTE 024 den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach, indem er die Ergebnisse einer retrospektiven Befragung zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie präsentiert. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die folgenden Patienten: • Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer cisplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten • Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten • Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten der Teilpopulation, welche mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden, die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen (15). Es verbleibt aber eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt, da keine weiteren Details zur Durchführung der Befragung im Dossier vorliegen.“ Aus klinischer Sicht besteht unter diesen Umständen deshalb keine Notwendigkeit Subgruppen aufgrund der verabreichten Platinderivate zu betrachten. Es wird folglich die Gesamtpopulation gewertet.	
IQWiG Dossierbewertung, S. 28–33 Dossier pU, Modul 4A S. 82 ff.	**<u>Endpunkte</u>** Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu, betrachtet aber jeweils die Gesamtpopulation. **Gesamtüberleben** Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied *zugunsten* von Pembrolizumab gegenüber	<u>Mortalität</u> Gesamtüberleben Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (HR: 0,57 [0,36; 0,92], p = 0,020). Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Der hohe Anteil an Therapiewechslern ver-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (CC). Medianes Überleben in Monaten (Intention-to-Treat-Analyse): Pembrolizumab: nicht erreicht (n. e.) vs. CC: n. e. (Hazard Ratio (HR) 0,6; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,41–0,89; p = 0,01). Für das Merkmal Geschlecht liegt für diesen Endpunkt ein Hinweis (p = 0,089) auf eine Effektmodifikation vor. In den Subgruppen zeigt sich für Männer ein Vorteil für das Gesamtüberleben, für Frauen nicht. Dies wurde in anderen Studien mit Pembrolizumab nicht beobachtet, weshalb ein auf einem Zufall beruhendes Ergebnis nicht ausgeschlossen werden kann. Dieser Effekt wurde demnach nicht in die Bewertung eingeschlossen. **Morbidität** <u>Symptomatik</u> (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied *zugunsten* von Pembrolizumab gegenüber CC bei • Erschöpfung (HR 0,71; 95 % CI 0,51–0,97; p = 0,033) • Übelkeit und Erbrechen (HR 0,39; 95 % CI 0,25–0,59; p < 0,001) • Dyspnoe (HR 0,63; 95 % CI 0,42–0,96; p = 0,031) • Appetitverlust (HR 0,56; 95 % CI 0,37–0,83; p = 0,005) • Verstopfung (HR 0,49; 95 % CI 0,33–0,73; p < 0,001)	zerrt den interessierenden Behandlungseffekt nicht, da Pembrolizumab als Zweitlinientherapie einen zugelassenen und adäquaten Bestandteil der Therapiestrategie der Kontrollgruppe darstellt. Unsicherheiten ergeben sich aus den insgesamt unreifen Daten zum Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist. <u>Morbidität</u> *Symptomatik* Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit Hilfe der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Bewertung werden die Time-to-Event-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren. Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unver-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Mundschmerzen (HR 0,33; 95 % CI 0,20–0,54; p < 0,001) • Dysphagie (HR 0,44; 95 % CI 0,26–0,74; p = 0,002) • periphere Neuropathie (HR 0,49; 95 % CI 0,33–0,73; p < 0,001) • Alopezie (HR 0,09; 95 % CI 0,05–0,17; p < 0,001). Es handelt sich hierbei weitgehend um typische UE der Chemotherapie. <u>Gesundheitszustand</u> (VAS EQ-5D) Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR 0,62; 95 % CI 0,44–0,89; p = 0,008) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR 0,69; 95 % CI 0,49–0,96; p = 0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber CC. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</u> (EORTC QLQ-C30) Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied *zugunsten* von Pembrolizumab gegenüber CC in den Funktionsskalen • globaler Gesundheitsstatus/LQ (HR 0,65; 95 % CI 0,45–0,93; p = 0,017)	blindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential. Demnach ergibt sich für diese 8 Endpunkte zur Symptomatik jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesen Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig. *Gesundheitszustand* Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responsekriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied und für das Responsekriterium 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Patientenberichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• körperliche Funktion (HR 0,57; 95 % CI 0,41–0,81; p = 0,001) • Rollenfunktion (HR 0,62; 95 % CI 0,44–0,88; p = 0,007) • soziale Funktion (HR 0,49; 95 % CI 0,34–0,70; p < 0,001). <u>Sicherheit</u> Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied *zugunsten* von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie: Zeit bis zum ersten Eintreten in Wochen: Pembrolizumab: 27,1 vs. CC: 5,9 (HR 0,49; 95 % CI 0,36;–0,66, p < 0,001). Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein Effekt *zuungunsten* von Pembrolizumab. Die Häufigkeit der immunvermittelten UE insgesamt war (erwartungsgemäß) mit 29,2 % unter Pembrolizumab signifikant höher im Vergleich zu 4,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im CC-Arm (HR 6,91; 95 % CI 3,10–15,38; p < 0,001).	Pembrolizumab, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie aufzeigen. Es liegen Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität auf Basis der Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie vor. <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. In den für die Bewertung herangezogenen Time-to-Event-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Pembrolizumab bei den Funktionsskalen: körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zusammenfassend ergeben sich damit für Endpunkte des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Pembrolizumab, die insgesamt als eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Häufigkeit der immunvermittelten SUE war mit 11 % signifikant höher unter Pembrolizumab im Vergleich zu 0,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im CC-Arm (HR 18,59; 95 % CI 2,47–139,80; p = 0,005). Die Häufigkeit der schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) war mit 9,7 % signifikant höher unter Pembrolizumab im Vergleich zu 0,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im CC-Arm (HR 15,41; 95 % CI 2,04–116,70; p = 0,008). Die medianen Überlebenszeiten bis zum ersten Auftreten immunvermittelter UE, SUE, schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren in beiden Gruppen zum Datenschnitt nicht erreicht. Für spezifische UE zeigen sich für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Augenerkrankungen, Untersuchungen sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Effekte (auch bei SUE) *zugunsten* von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und endokrine Erkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) zeigen sich jeweils Effekte *zuungunsten* von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.	werden. Insgesamt kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials wegen geringer Rücklaufquoten, des hohen Anteils informativer Zensierungen und unverblindeter Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie gesehen werden. <u>Nebenwirkungen</u> *SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UE* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist daher für diese Endpunkte nicht belegt. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. *Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE*

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des höheren Schadens wird für den Endpunkt immunvermittelte UE als beträchtlich eingeschätzt. Für die schwerwiegenden Nebenwirkungen immunvermittelte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein höherer Schaden. Das Verzerrungspotential der vom pU nachgereichten Analysen zu immunvermittelten UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch anzusehen. Zu weiteren spezifischen UE legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Ein hoher Anteil an Patienten in der Gesamtpopulation hat in beiden Gruppen die Behandlung vorzeitig abgebrochen, UE wurden anschließend nur 30 bzw. SUE nur 90 Tage nachbeobachtet. Da die Behandlungsdauern im Median sehr verschieden sind (7 Monate im Pembrolizumab-Arm versus 3,5 Monate im platinbasierten Kombinationschemotherapie-Arm) sind auch die Beobachtungszeiten für UE bzw. SUE sehr verschieden zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Eine kürzere Beobachtungszeit wegen Behandlungsabbruch kann sich durch eine damit einhergehende informative Zensierung verzerrend auf den geschätzten Effekt auswirken. Insgesamt kann für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt werden. Nachteile werden innerhalb der spezifischen UE für die immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet. Zusammenfassend ergibt sich für die Nebenwirkungen ein Vorteil durch eine Therapie mit Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie.
	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Für die Patienten im Pembrolizumab-Arm findet sich – trotz der kurzen Nachbeobachtungszeit – ein signifikanter und klinisch relevanter Überlebensvorteil. Weiterhin zeigt sich ein Vorteil für die Patienten im Pembrolizumab-Arm in den Bereichen Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL. Aufgrund des offenen Studiendesigns besteht hierfür aber ein hohes Verzerrungspotenzial. Bezüglich der UE bestehen sowohl positive als auch negative Effekte – insbesondere bei der Häufigkeit der immunvermittelten UE. Jedoch müssen auch diese Ergebnisse aufgrund der gewählten Operationalisierung mit Vorsicht interpretiert werden. In der Zusammenschau der Ergebnisse kann deshalb ein Anhalts-	Gesamtbewertung Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen liegen Ergebnisse der relevanten Teilpopulation in der Studie KEYNOTE 024 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Vorteile von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik auf-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	punkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation angenommen werden.	grund der Verringerung von bedeutsamen Symptomen. Für die Lebensqualität zeigen sich vorteilhafte Effekte für Pembrolizumab in den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verringerung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den immunvermittelten Nebenwirkungen. Zu weiteren spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Die negativen Effekte bei den immunvermittelten Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte jedoch nicht infrage. Im Ergebnis wird für Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnisse zu Patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf diesen Endpunktebenen wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.
	Fazit Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patienten mit Tumoren, die PD-L1 mit einem TPS von ≥ 50 % exprimieren und keine aktivierenden EGFR- oder ALK-Mutationen aufweisen.	Gesamtbewertung Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen liegen Ergebnisse der relevanten Teilpopulation in der Studie KEYNOTE 024 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Vorteile von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik aufgrund der Verringerung von bedeutsamen Symptomen. Für die Lebensqualität zeigen sich vorteilhafte Effekte für Pembrolizumab in

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verringerung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den immunvermittelten Nebenwirkungen. Zu weiteren spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Die negativen Effekte bei den immunvermittelten Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte jedoch nicht infrage. Im Ergebnis wird für Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Ergebnisse zu Patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf diesen Endpunktebenen wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 17. Mai 2017). Berlin, Stand: November 2016.

2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund): Sterbefälle: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D (letzter Zugriff: 17. Mai 2017). Bonn, Stand: 17. Mai 2017.

3. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 17. Mai 2017). Berlin, Stand: November 2015.

4. Reck M, Heigener DF, Mok T et al.: Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet 2013; 382: 709-719.

5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: November 2016.

6. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W et al.: NCCN Guidelines insights: non-small cell lung cancer, Version 4.2016. J Natl Compr Canc Netw 2016; 14: 255-264.

7. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii27-iii39.

8. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L et al.: Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer 2016; 60: 210-225.

9. Sundar R, Soong R, Cho BC et al.: Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2014; 85: 101-109.

10. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 25 mg Pulver fur ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2017.

11. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833.

12. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.

13. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S et al.: The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC study group on quality of life. Eur J Cancer 1994; 30A: 635-642.

14. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 847-857.

15.
http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/Historie/Onkologie/sachstand-aa.html. Letzter Zugriff: 29. Mai 2017.

5.3 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 22. Mai 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Pembrolizumab / Keytruda >>
Stellungnahme von	*<< medac GmbH >>*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bestimmung des Tumor Proportion Score [TPS] Zur Bestimmung der PD-L1 Expression wurde der Dako Commercial Ready Assay (monoklonaler, gegen PD-L1 gerichteter, Antikörper vom Klon 22C3) verwendet. Welche Validität hat dieser Test und die damit angeknüpfte Bedingung des TPS > 50%? Welche Bedeutung hat die Aussage, dass eine Mindest-zahl von 100 angefärbten Zellen vorliegen musste? Es gibt weitere Tests zur Bestimmung der PD-L1 Expression. Wie sehen bei diesen die Erfordernisse aus? In der bereits mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen [1] durch den G-BA bewerteten Indikation 2nd Line NSCLC gibt es keine Verweise auf die PD-L1 Expressionsbestimmung.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
ZVT Recherche des G-BA im Dezember 2016 [2] Der G-BA bezieht in seiner Recherche auch Produkte mit ein, die zum Zeitpunkt der Recherche im Dezember 2016 in Deutschland nicht im	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u> zu 1. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Handel verfügbar waren. Osimertinib wurde am 1.12.2016 in den gängigen Software Systemen (z. B. Lauer Taxe) zurückgezogen und damit in Deutschland nicht mehr als im Verkehr gemeldet. Im Verfahren Trifluridin/Tipiracil hat der G-BA in seinen tragenden Gründen geschrieben, dass Arzneimittel, die zwar zugelassen sind, aber nicht in Deutschland erhältlich sind, nicht als Vergleichstherapie verwendet werden können. [3] Wieso wird der Wirkstoff Osimertinib in der Literaturrecherche aufgeführt? Osimertinib wurde am 01.12.1016 vom deutschen Markt zurückgezogen und wäre aus diesem Grund als ZVT ausgeschlossen?	Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffe zugelassen: Bevacizumab, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use: Carboplatin zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor: Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – (Stand: 08.06.2016): 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 (NSCLC) – Kombinationstherapie Necitumumab: Beschluss vom 15.09.2016

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

[1] Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie) Beschlussdatum: 02.02.2017, Inkrafttreten: 02.02.2017 Tragende Gründe zum Beschluss (209,6 kB, PDF)

[2] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2016-B-203-z Pembrolizumab

[3] Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Trifluridin/Tipiracil Beschlussdatum: 02.02.2017, Inkrafttreten: 02.02.2017 Tragende Gründe zum Beschluss (457,0 kB, PDF)

5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Datum	01.06.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab - 2017-02-15-D-274
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (Keytruda®) als Monotherapie zugelassen bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen (1)). Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung begonnen bzw. durchlaufen. Darüber hinaus wird der von BMS vertriebene Wirkstoff Etoposid in dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGV“ als im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel genannt (2).	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
B-MS hat Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischen Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Pembrolizumab (Keytruda®) teil.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Bericht: Seite 4 vorletzter Absatz, Seiten 5-6 Kapitel „relevante Teilpopulation der	**Anmerkung 1:** Akzeptanz der Studie KEYNOTE 024 Die Ableitung des Zusatznutzens wird in der vorliegenden Dossierbewertung über eine Teilpopulation der relevanten Zulassungsstudie KEYNOTE 024 vorgenommen. Zusätzlich zu den mit Cisplatin-haltigen Kombinationstherapien behandelten Patienten werden nur Patienten betrachtet, die eine Carboplatin-haltige Kombinationstherapie gemäß den in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie genannten Kriterien erhalten haben. BMS erachtet Carboplatin-haltige Kombinationstherapien als gleichwertig zu Cisplatin-haltigen Kombinationstherapien in der Erstlinienbehandlung des NSCLC. Die Anwendung der in der „Off-Label-Richtlinie“ genannten Kriterien zur Selektion „Nutzenbewertungs-konform“ behandelter Patienten ist weder sachgemäß noch entspricht sie der deutschen Versorgungsrealität.	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Begründung: Relevante Teilpopulation der Studie Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, für die zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie“	Diese Sicht wird gestützt durch die aktuelle Onkopedia Leitlinie NSCLC, in der keine Vorrangigkeit einer Platinverbindung gesehen wird. Cis- und Carboplatin sind als Teil einer Kombinationschemotherapie in der Erstlinienbehandlung des NSCLC in Bezug auf das Gesamtüberlebens laut Leitlinie äquieffektiv (3). BMS verweist weiterhin auf die Nutzenbewertung von Critzotinib (Vorgangsnummer 2016-01-01-D-205). In diesem Fall wurde die Zulassungsstudie Profile 1014 sinnvollerweise in Gänze zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, obwohl nicht darstellbar war, aufgrund welcher Kriterien eine Therapieentscheidung für Carboplatin erfolgte (4). BMS plädiert für eine uneingeschränkte Akzeptanz von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung des NSCLC und bittet in Anbetracht des Beschlusses zu Crizotinib um	Randomisierung bestimmt. Mit Hilfe einer retrospektiven Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann ermittelt werden, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach. Auf Grund der Befragung der Ärzte ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die als Näherung an die Vorgaben der Off-Label Richtlinie angesehen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns bleibt die Randomisierung auch für die Teilpopulation erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet und mit Cisplatin behandelt werden sollten, Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wur-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Klarstellung diesbezüglich. Vorgeschlagene Änderung: Die Zulassungsstudie KEYNOTE 024 ist vollumfänglich geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab abzuleiten.	den und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden. Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandelten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen.
	Anmerkung 2: Anzahl der auswertbaren Patienten bei der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem E-ORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG schätzt die Ergebnisse der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13 trotz eines Anteils der auswertbaren Patienten bezogen auf die ITT-Population von < 70% im SOC-Arm beim (EORTC QLQ-C30 62,2 % und EORTC QLQ-LC13 61,5 %) als belastbar für die Nutzenbewertung ein. Bei alleiniger Betrachtung von „Patienten, die sich noch unter Behandlung befinden“ als Referenzwert ergaben sich Anteile von >70% auswertbarer Patienten. BMS begrüßt die methodische Weiterwicklung des IQWiG, die Anteile an auswertbaren Patienten in der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Patienten unter Behandlung anstatt auf Basis der ITT zu bewerten und somit die Ergebnisse als bewertbar einzuschätzen. BMS geht davon aus, dass diese Berechnung des Anteils der auswertbaren Patienten bei den Fragebögen zur Krankheitssymptoma-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Patienten unter Behandlung, also unter Risiko, auch für die zukünftigen Nutzenbewertungen von BMS-Produkten gilt.	

Literaturverzeichnis

1. MSD SHARP & DOHME GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® 50mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2017

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2016-B-203-z Pembrolizumab. 2017

3. Onkopedia Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand April 2017. 2017

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). 2016

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	02.06.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG – PD Dr. Georg Isbary, Dr. Christoph Köhler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.05.2017 wurde die Nutzenbewertung zu Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG (nachfolgend Roche) vermarktet die Wirkstoffe Bevacizumab/Avastin® (2) sowie Erlotinib/Tarceva® (3) sowie Alectinib/Alecensa® (4) zur Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen NSCLC in Deutschland. Des Weiteren befindet sich derzeit ein Wirkstoff zur Krebsimmuntherapie von Roche für die Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC im Zulassungsverfahren. Daher nimmt Roche folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (NSCLC).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5 f	**Anmerkung:** <u>Relevante Teilpopulation der Studie</u> Das IQWiG argumentiert zur Teilpopulation der Patienten mit carboplatin-basierter Chemotherapie wie folgt: …*Es verbleibt aber eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt, da keine weiteren Details zur Durchführung der Befragung im Dossier vorliegen…* *Die Ergebnisse der Befragung zeigen somit, dass nicht alle Patienten in der Studie KEYNOTE 024 entsprechend der Kriterien der Arzneimittel- Richtlinie behandelt wurden. Folglich ist nur eine Teilpopulation der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.* Aus Sicht von Roche ist die Argumentation des IQWiG, nur eine Teilpopulation der Patienten mit Carboplatin-basierter Chemotherapie für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, nicht nachvollziehbar. Der G-BA formuliert in seinen Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie: *Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regel-*	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Begründung: Relevante Teilpopulation der Studie Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, für die zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung bestimmt. Mit Hilfe einer retrospektiven Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann ermittelt werden, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie den Kriterien der Arzneimittel-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	haft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben und die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen (5). Der pU zeigt, dass für die mit Carboplatin-therapierten Patienten entweder absolute Ausschlusskriterien für eine Therapie mit Cisplatin vorliegen, oder relative Kontraindikationen, oder in der Praxis aufgrund der Therapieerfahrungen grundsätzliche Entscheidungen zu einer Präferenz für Carboplatin getroffen haben. Im deutschen Versorgungsalltag werden gemäß einer aktuellen prospektiven Beobachtungsstudie 55% der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer Carboplatin-basierten Chemotherapie behandelt (6). Es kann bei den Patienten mit relativen Kontraindikation gegen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie, aber auch bei grundsätzlichen Entscheidungen in der Therapiepraxis zugunsten von Carboplatin davon ausgegangen werden, dass die jeweiligen iatroge-	Richtlinie entsprach. Auf Grund der Befragung der Ärzte ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die als Näherung an die Vorgaben der Off-Label Richtlinie angesehen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns bleibt die Randomisierung auch für die Teilpopulation erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet und mit Cisplatin behandelt werden sollten, Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden. Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandel-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nen Abwägungen des Nutzen-Risiko-Profiles zugunsten von Carboplatin ausgefallen sind, was vor dem Hintergrund der Patientensicherheit und der Bewährung in der alltäglichen medizinischen Praxis und ggfls. der Entsprechung von Patientenwünschen für die betroffenen Patienten vorteilhaft ist. Dies stimmt auch mit den Vorgaben des Methodenpapiers des IQWiG (allgemeine Methoden 4.2 Kap 1.2.5) überein, welches Studien wünscht, die Alltagsnähe und Ergebnissicherheit vereinigen. Auch können Patienten gemäß AM-RL eine Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapie erhalten, wenn z. B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Beeinträchtigungen des Gehörs oder Anfälligkeit für Übelkeit und Erbrechen vorliegt. Patienten, auf die die letzteren Faktoren zutreffen, dürften eher als relative Kontraindikationen gewertet werden und sind möglicherweise zunächst nicht als solche Patienten gewertet worden, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie prinzipiell kontraindiziert ist. **Vorgeschlagene Änderung:** Die durch das IQWiG vorgenommene Aufteilung des Gesamtpatientenkollektivs der KEYNOTE024-Patienten in eine Teilpopulation erscheint aus Sicht von Roche nicht mit der der Nutzenbewertung	ten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zugrundeliegenden - vom G-BA beabsichtigten - Patientenzentrierung und der Bewährung von therapeutischen Optionen in der täglichen klinischen Praxis vereinbar. Im Rahmen der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC sollten daher alle Patienten, für die die ärztliche Entscheidung für eine Carboplatin-basierte Chemotherapie gefällt wurde, Berücksichtigung finden.	
Seite 22	**Anmerkung:** <u>Systematische Verkürzung der Beobachtungszeit</u> Das IQWiG äußert Kritik an der systematischen Verkürzung der Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und fordert: *Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden*. Wenn Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität tatsächlich bis zum Versterben eines jeden Patienten einbezogen würden, bekämen Folgetherapien ein besonderes Gewicht zu, das bisher in den Nutzenbewertungsverfahren so nicht	<u>Morbidität</u> *Symptomatik* Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit Hilfe der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Bewertung werden die Time-to-Event-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren. Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Geringe Rücklaufquo-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zur Anwendung kam und stellt somit einen generellen systematischen neuen Ansatz dar. Aus Sicht von Roche hat der pU die Überwachung der Patienten gemäß allgemein anerkanntem Vorgehen für Nebenwirkungen, Morbidität und Lebensqualität in Bezug auf das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt (Zeitraum der Behandlung - zuzüglich 30 Tage bzw. für schwerwiegende UE [SUE] 90 Tage). In der Eröffnungsausführung zum Bewertungsverfahren beschreibt das IQWiG seine eigene Fragestellung wie folgt: *Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten*. Hieraus lässt sich aus Sicht von Roche nicht ableiten, dass die weiteren Therapielinien in Bezug auf ihre Nebenwirkungen, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einzuschließen sind. **Vorgeschlagene Änderung:** Die vom IQWiG angeführte Kritik zur systematischen Verkürzung der Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte keine Be-	ten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential. Demnach ergibt sich für diese 8 Endpunkte zur Symptomatik jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesen Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig. *Gesundheitszustand* Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responsekriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied und für das Responsekriterium 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rücksichtigung finden, da sich die Nutzenbewertung auf die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC bezieht. Der Einschluss aller „Further-Line-Therapien“ in die Nutzenbetrachtung zu einem Medikament würde zu einer erheblichen Verfälschung durch die verschiedenen therapeutischen Optionen führen.	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Patientenberichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Pembrolizumab, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie aufzeigen. Es liegen Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität auf Basis der Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie vor. <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. In den für die Bewertung herangezogenen Time-to-Event-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Pembrolizumab bei den Funktionsskalen: körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zusammenfassend ergeben sich damit für Endpunkte des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Pembrolizumab, die insgesamt als eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet werden. Insgesamt kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials wegen geringer Rücklaufquoten, des hohen Anteils informativer Zensierungen und unverblindeter Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie gesehen werden. <u>Nebenwirkungen</u> *SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UE* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembroli-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist daher für diese Endpunkte nicht belegt. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. *Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE* Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des höheren Schadens wird für den Endpunkt immunvermittelte UE als beträchtlich eingeschätzt. Für die schwerwiegenden Nebenwirkungen immunvermittelte SUE und schwere UE

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein höherer Schaden. Das Verzerrungspotential der vom pU nachgereichten Analysen zu immunvermittelten UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch anzusehen. Zu weiteren spezifischen UE legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Ein hoher Anteil an Patienten in der Gesamtpopulation hat in beiden Gruppen die Behandlung vorzeitig abgebrochen, UE wurden anschließend nur 30 bzw. SUE nur 90 Tage nachbeobachtet. Da die Behandlungsdauern im Median sehr verschieden sind (7 Monate im Pembrolizumab-Arm versus 3,5 Monate im platinbasierten Kombinationschemotherapie-Arm) sind auch die Beobachtungszeiten für UE bzw. SUE sehr verschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Eine kürzere Beobachtungszeit wegen Behandlungsabbruch kann sich durch eine damit einhergehende informative Zensierung verzerrend auf den geschätzten Effekt auswirken. Insgesamt kann für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt werden. Nachteile werden innerhalb der spezifischen UE für die immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusammenfassend ergibt sich für die Nebenwirkungen ein Vorteil durch eine Therapie mit Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie.
Seite 41, 42	**Anmerkung:** <u>Eignung von EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13</u> Das IQWiG stellt in seiner Bewertung die Verwendung des EORTC QLQ-LC13 bzw. des EORTC QLQ-LC30 für die Symptomerfassung in Frage und bemängelt, dass vom pU aufgezeigte Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum großen Teil auf einer Verringerung von Nebenwirkungen zytotoxischer Chemotherapien beruhen. Aus Sicht von Roche wurde die Erfassung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-LC13 LC13 bzw. EORTC QLQ-C30 bisher bei vielen zu bewertenden neuen medikamentösen Therapien für das fortgeschrittene NSCLC wie: Pembrolizumab 2L, Alectinib, Crizotinib ALK, Ceritinib angewendet und als valides Erfassungsinstrument akzeptiert (7–10).	<u>Morbidität</u> *Symptomatik* Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit Hilfe der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Bewertung werden die Time-to-Event-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren. Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unver-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 stellen anerkannte, validierte und vielfach bereits verwendete und akzeptierte Erfassungsinstrumente zu patientenzentrierten Morbiditäts – und Lebensqualitätserfassung beim NSCLC dar. Daneben steht die ärztliche Beurteilung der Therapieerfolgs durch Dokumentation von Wirkungen und Nebenwirkungen. Dies erfolgt sowohl für die zu bewertende neue Therapie wie auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die bisher geübte Verfahrensweise im Rahmen der Nutzenbewertung diese Aspekte jeweils für sich zu berücksichtigen, sollte weiterhin beibehalten werden.	blindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential. Demnach ergibt sich für diese 8 Endpunkte zur Symptomatik jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesen Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig. Gesundheitszustand Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responsekriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied und für das Responsekriterium 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Ver-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gleich mit einer platinbasierten Chemotherapie. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Patientenberichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Pembrolizumab, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie aufzeigen. Es liegen Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität auf Basis der Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie vor. <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. In den für die Bewertung herangezogenen Time-to-Event-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Pembrolizumab bei den Funktionsskalen: körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsar-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		men. Zusammenfassend ergeben sich damit für Endpunkte des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Pembrolizumab, die insgesamt als eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet werden. Insgesamt kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials wegen geringer Rücklaufquoten, des hohen Anteils informativer Zensierungen und unverblindeter Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie gesehen werden.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017.
2. Roche. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2017.
3. Roche. Fachinformation Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten. 2016.
4. Roche. Fachinformation Alecensa® 150 mg Hartkapseln. 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.01.2017 B3, BAnz AT 24.02.2017 B1 in Kraft getreten am 20. Januar 2017.
6. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno JdC, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R et al.Schnabel PA. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer. 2016; 92:35–40.
7. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 4 A; Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. Stand 11.08.2016.
8. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Alectinib (Alecensa®) Modul 4 A; Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. Stand 27.04.2017.
9. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Crizotinib (XALKORI®) Modul 4 A; Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen. Stand 18.12.2017.
10. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ceritinib (Zykadia®) Modul 4 A; Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Stand 27.09.2016.

5.6 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Datum	01.06.2017
Stellungnahme zu	***Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung nicht-kleinzellige Lungenkarzinome)***
Stellungnahme von	*2017-06-01--A17-06*
	Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. *Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leitgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.:* *Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber, Sprecher der Arbeitsgruppe* *Universitätsklinikum München* *Prof. Dr. Frank Griesinger, Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe, Universitätsklinikum Oldenburg,* *Dr med. Wilfried Eberhardt, Mitglied der Leitgruppe, Universitätsklinkum Essen* AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin Telefon 030 322932933, aio@krebsgesellschaft.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vorliegende Bewertung des Medikamentes Pembrolizumab bezieht sich auf die Indikation metastasiertes Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom bei fehlendem Nachweis einer genetischen Treiberveränderung (im EGFR und ALK) in der Erstlinientherapie bei gleichzeitigem Nachweis der Expression des Biomarkers PD-L1 in mindestens 50% der Tumorzellen (beurteilt nach dem „Tumor-proportionalen Score“, TPS) mittels eines validierten, immunhistochemischen Verfahrens. Zugrunde liegt der gesamten Analyse eine internationale, randomisierte Phase-3 Studie, die eine Monotherapie mit Pembrolizumab für bis zu 35 Gaben (dreiwöchige Intervalle) mit 4 bis 6 Zyklen einer Platin-basierten Standard-Chemotherapie verglich (KEYNOTE-024). Patienten mit „nicht-plattenepithelialer“ Histologie im Chemotherapiearm konnten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen. Für Patienten im Chemotherapiearm mit durch einer durch unabhängige, zentrale Beurteilung bestätigter Krankheitsprogression nach RECIST war ein sog. „Cross over“ auf eine Behandlung mit Pembrolizumab möglich. Eingeschlossen wurden 305 erwachsene Patienten mit allen histologischen Subtypen eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und einem guten Allgemeinzustand (ECOG Performance Score 0 oder 1), welche die Biomarkerkriterien sowie die weiteren Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die objektive	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Remissionsrate und die Sicherheit der Behandlungen. Die klinische Studie war für den primären Endpunkt, PFS (HR 0,5; 95%-Konfidenzintervall 0,37 bis 0,68) deutlich positiv. Das mediane PFS im mit Pembrolizumab behandelten Arm betrug 10,3 Monate gegenüber 6 Monate im Chemotherapie-Arm. In einer nach 108 Todesfällen durchgeführten Interimanalyse zeigte sich trotz eines „Cross overs“ von bereits 43,7% der Patienten des Chemotherapiearms ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (HR 0,6, 95% Konfidenzintervall 0,41 bis 0,89) für den Pembrolizumab-Arm. Der Vorteil für Pembrolizumab bestand in allen untersuchten Subgruppen bei insgesamt geringerer Toxizität. Die spezifischen Toxizitätsprofile beider Therapie unterschieden sich erwartungsgemäß. Aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Pembrolizumab wurde die Studie auf Empfehlung des Daten- und Sicherheitsmonitoring-Kommittees nach der zweiten Interimanalyse vorzeitig beendet. Basierend auf den eindeutigen Ergebnissen dieser Studie und den entsprechenden geforderten Kriterien der Bewertung durch den G-BA ergibt sich für die Arbeitsgruppe ein für das Medikament Pembrolizumab nachweisbarer, erheblicher Zusatznutzen für die in den Einschlusskriterien der Studie definierte Patientengruppe.	

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassende Stellungnahme: Pembrolizumab, ein humanisierter anti-PD-1 Antikörper, ist in Deutschland zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der Zweit- und Drittlinienbehandlung bei Nachweis einer PD-L1 Expression in mindestens 1% der Tumorzellen. Die Substanz ist eine der gegenwärtigen Standardtherapien in der Zweit- bzw. Drittlinienlinientherapie für diese Patientengruppe. In der jetzt vorliegenden Phase-3-Studie zur Erstlinientherapie mit Pembrolizumab zeigte sich für die gesamte Gruppe der mittels eines Biomarker (TPS für PD-L1-Expression von mindestens 50%) selektierten Patientengruppe positive Ergebnisse mit signifikant höheren Ansprechraten, längeren Progressions-freien Überlebenszeiten und deutlich längerer Gesamtüberlebenszeit und signifikanter und klinisch relevanter besserer Verträglichkeit. Die aktuellen DGHO-Empfehlungen und die in Kürze erscheinende überarbeitete S3-Leitlinie Lungenkarzinom empfehlen den Einsatz von Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne Nachweis einer EGFR-Mutation oder eines ALK-	

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rearrangements sofern im Tumorgewebe eine hohe PD-L1-Expression (TPS ≥50%) nachgewiesen ist (Evidenzgrad B, Level of Evidence 1b). Aus Sicht der wissenschaftlichen Fachgesellschaften ist Pembrolizumab somit in Deutschland der neue Behandlungsstandard für Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, welche die Einschluss-Kriterien der o.g. Studie erfüllen. Aufgrund der berichteten Daten und der Erfahrungen im klinischen Alltag sehen wir damit einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer konventionellen Platin-basierten Chemotherapie im genannten Patientenkollektiv.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. **zur Frage der Patientenselektion und des gewählten Allgemeinzustandes** Kommentar: die vom pU vorgelegte Studie KEYNOTE 024 schließt Patienten mit hoher Expression von PD-L1 (TPS ≥50%) sowie ohne Nachweis einer EGFR-Mutation oder eines ALK-Rearrangements im Tumorgewebe sowie mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 und 1) ein. Daher liegen zum aktuellen Zeitpunkt valide Outcome-Daten für diese Patientengruppe vor. Aufgrund der überlegenen Verträglichkeit sollte darüber hinaus der Einsatz von Pembrolizumab in weiteren Patientengruppen (insbesondere mit Komorbiditäten und reduziertem Allgemeinzustand) erprobt werden. Das IQWIG hat in seiner abschließenden Bewertung diese Unterscheidung nicht übernommen. Die vorliegende Studie kann keine Evidenz für Patienten mit einem Allgemeinzustand von ECOG 2 angeben. Eine zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens der Substanz Pembrolizumab in der gewählten Indikation kann deshalb auch nur für Patienten mit einem ECOG 0 und 1 erfolgen.	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Begründung: Relevante Teilpopulation der Studie Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, für die zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung bestimmt. Mit Hilfe einer retrospektiven Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann ermittelt werden, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie den Kriterien der Arzneimittel-

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. **Einschränkung des ausgewerteten Patientenkollektives anhand einer retrospektiven Befragung der Prüfärzte** Die vom IQWIG vorgenommene Beschränkung der für die Fragestellung ausgewerteten Patientensubgruppe bezieht sich auf eine rein retrospektive Befragung von Teilen der Prüfärzte und deren Erinnerung an die Einschlusssituation der Patienten in die Studie KEYNOTE-024. Diese gewählte Herangehensweise ist wissenschaftlich problematisch. Die individuelle Entscheidung einer Patienteninklusion und der aus dem Patientengespräch zwischen Prüfarzt und Patienten und den zu diesem Zeitpunkt bekannten Einschussbefunden kann nicht retrospektiv differenziert bewertet werden. Der Faktor "Cisplatin-Fähigkeit" oder "nicht-Cisplatin-Fähigkeit" ist in der statistischen Planung der klinischen Studie kein Stratifikationsfaktor bei der Randomisierung gewesen. Daher ist nicht auszuschließen, dass es durch die gewählte Vorgehensweise der retrospektiven Einschränkung der betrachteten Patientenzahlen zu einer potentiellen Verzerrung in der Studienauswertung kommt (und damit zu einem unzulässigen Bias). Die Carboplatin-Kombinationen, die in der Studie eingesetzt wur-	Richtlinie entsprach. Auf Grund der Befragung der Ärzte ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die als Näherung an die Vorgaben der Off-Label Richtlinie angesehen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns bleibt die Randomisierung auch für die Teilpopulation erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet und mit Cisplatin behandelt werden sollten, Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden. Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandel-

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den, reflektieren den internationalen Status in der Therapie des metastasierten NSCLC. Die in Deutschland angelegten Kriterien für den „off-label use“ von Carboplatin werden international nicht anerkannt. Der Einsatz von Carboplatin in der Studie spiegelt auch die „real life“ Situation in Deutschland wider (CRISP Register: etwa 2/3 der Patienten, die mit einer Platin-haltigen Kombinationstherapie behandelt werden, erhalten Carboplatin). Die bewertende Analyse der klinischen Studie KEYNOTE-024 sollte sich deshalb auf die initial eingeschlossene "intent-to treat" Population beschränken (n = 305 Patienten) 3. **Einteilung der Relevanz von Symptomen in der Bewertung der Morbidität** Die im IQWIG-Bericht gewählte Einteilung der Kategorien für die Symptome (Morbidität) bedarf der differenzierteren Diskussion. So schätzen wir zum Beispiel Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen bei entsprechender Ausprägung durchaus als schwerwiegende Symptome ein, die zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen.	ten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen. <u>Morbidität</u> *Symptomatik* Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit Hilfe der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Bewertung werden die Time-to-Event-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren. Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential. Demnach

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ergibt sich für diese 8 Endpunkte zur Symptomatik jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesen Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig.

5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.06.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Pembrolizumab (KEYTRUDA®) von MSD SHARP & DOHME GmbH veröffentlicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]=50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen. Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung insgesamt einen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Es zeigten sich dabei Vorteile in allen Nutzenkategorien. So lagen statistisch signifikante positive Effekte für das Gesamtüberleben, die krankheitsbezogene Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Nebenwirkungen vor. Die Aussagesicherheit wurde vom IQWiG eingeschränkt, da in den Subgruppenanalysen die Rolle des Geschlechts der Patienten teilweise unklar blieb bzw. Unsicherheiten bezüglich der Auswahl der relevanten Population bestanden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA / Ergebnisse der gesamten Studienpopulation	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 legt der G-BA fest: • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum 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 • für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. Das IQWiG stellt hierzu fest, dass die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 nicht explizit nach den Kriterien der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eingeschränkt war. Daher verwendet das IQWiG für seine Nutzenbewertung die im Dossier verfügbaren Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie, die gemäß der Arzneimittel-Richtlinie behandelt wurden. Die Teilpopulation wurde anhand einer Befragung zur Begründung der vor der Randomisierung getroffenen Therapieentscheidung definiert. Insgesamt schließt das IQWiG 109 von 154 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 von 151 im Studienarm mit einer platinbasierten Chemotherapie in seine Nutzenbewertung ein. Eine Reduktion der Studienpo-	Begründung: Relevante Teilpopulation der Studie Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, für die zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung bestimmt. Mit Hilfe einer retrospektiven Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann ermittelt werden, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach. Auf Grund der Befragung der Ärzte ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die als Näherung an die Vorgaben der Off-Label Richtlinie angesehen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns bleibt die Randomisierung auch für die Teilpopulation erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pulation kann jedoch in einem Power-Verlust resultieren, so dass für bestimmte Endpunkte das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant ist oder ein größeres Konfidenzintervall aufweist. Nach Auffassung des vfa sollte daher im Stellungnahmeverfahren unter Einbeziehung des medizinischen Sachverstands und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation überprüft werden, ob die gesamte Studienpopulationen in der Nutzenbewertung herangezogen werden kann.	geeignet und mit Cisplatin behandelt werden sollten, Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden. Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandelten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen.
Keine Anerkennung des Zusatznutzens bei mehreren Endpunkten aufgrund angeblicher „Geringfügigkeit“ In seiner Nutzenbewertung schließt das IQWiG einige statistisch signifikante Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung ein. Es handelt sich hierbei um positive Effekte bei Endpunkten: • Fatigue nach EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung), • Schlaflosigkeit nach EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung) • Hämoptoe nach EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur Verschlechterung) • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) - Responderkriterium 10 Punkte (Zeit bis zur Verschlechterung).	<u>Morbidität</u> *Symptomatik* Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit Hilfe der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Bewertung werden die Time-to-Event-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren. Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese positiven Effekte werden aufgrund angeblicher „Geringfügigkeit“ nicht berücksichtigt. Die „Geringfügigkeit“ für die o.g. Effekte resultiert jedoch aus der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls gemäß den Allgemeinen Methoden. Das IQWiG argumentiert, dass alle diese Endpunkte der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zuzuordnen sind, weshalb die Effekte zwar signifikant, jedoch nicht mehr als geringfügig wären. Festzuhalten ist jedoch, dass es sich um ein statistisch signifikante auf Basis eines klinisch relevanten, etablierten und vom IQWIG akzeptierten Responsekriteriums handelt – d. h um statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse. Aus der Sicht des vfa liegen hier folglich zumindest relevante und damit nicht nur geringfügige Effekte im Sinne einer Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach §5 AM-NutzenV, die in der Abwägungssentscheidung berücksichtigt werden müssen. Es ist darauf zu achten, dass eine Ablehnung dieser Effekte gleichbedeutend einer Anwendung der IQWiG Methodik (zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens) wäre. In der Vergangenheit hat der G-BA auf diese Methodik nicht abgestellt.	gunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential. Demnach ergibt sich für diese 8 Endpunkte zur Symptomatik jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesen Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig. *Gesundheitszustand* Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responsekriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied und für das Responsekriterium 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Patientenberichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Pembrolizumab, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie aufzeigen. Es liegen Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität auf Basis der Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie vor.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

5.8 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	06.06.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Liste der Abkürzungen

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
TPS	Tumor Proportion Score

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einführung</u> Pembrolizumab (Keytruda)® ist seit 27. Januar 2017 zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50%) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumor-mutationen zugelassen (1). Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unter anderem eine Platin-basierte Kom-binationschemotherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin sowie einem Drittgene-rationszytostatikum festgelegt, wobei der Einsatz von Carboplatin gemäß den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-indu-zierte Nebenwirkungen beschränkt wurde (2). Am 15. Mai 2017 hat der G-BA den Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab auf seiner Website veröffentlicht (3). Zu diesem Be-richt nimmt Novartis als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß § 92 Abs. 3a SGB V im Folgenden Stellung. **<u>Patientenpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens</u>** Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie KEYNOTE 024, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie aus Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Zytostatikum der dritten Generation evaluiert wurden. Die Wahl der beiden Komponenten	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Begründung: Relevante Teilpopulation der Studie Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, für die zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Chemotherapie erfolgte dabei patientenindividuell vor der Ran-domisierung durch den Prüfarzt. Da der Einsatz von Carboplatin in der Studie nicht explizit auf die Kriterien der AM-RL beschränkt war, zieht das IQWiG für die Nutzenbewertung lediglich die Teilpopulation der Patienten heran, für die basierend auf einer retrospektiven Befragung der Prüfärzte von einer Erfüllung dieser Kriterien auszugehen ist (3). Aus Sicht von Novartis müsste die Bewertung jedoch – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier – auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgen. So ergaben Subgruppenanalysen für das Merkmal „Behandlung gemäß Zulassung bzw. in Übereinstimmung mit den Kriterien der AM-RL“ (Cisplatin sowie Carboplatin gemäß AM-RL vs. andere) für die Mehrzahl der insgesamt 30 untersuchten Endpunkte keinen positiven Interaktionstest entsprechend der vom IQWiG für den jeweiligen Endpunkt definierten Sig-nifikanzschwelle ($p < 0,2$ für das Gesamtüberleben bzw. $p < 0,05$ für alle weiteren Endpunkte) (3;4). Lediglich für die EORTC-QLQ-LC13-Skala „Schmerzen (andere)“ wurde eine Effektmodifikation beobachtet. Darüber hinaus zeigen die Effektschätzer der Subgruppe der zulassungskonform bzw. in Übereinstimmung mit den Kriterien der AM-RL behandelten Patienten in die gleiche Richtung und sind jeweils ähnlich stark ausgeprägt wie in der Gesamtpopulation. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch den gemäß Zulassung bzw. den Kriterien der AM-RL erfolgenden Einsatz der Platin-Komponente im Vergleichsarm der Studie beeinflusst werden. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfah-	Kombinationschemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung bestimmt. Mit Hilfe einer retrospektiven Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann ermittelt werden, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach. Auf Grund der Befragung der Ärzte ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die als Näherung an die Vorgaben der Off-Label Richtlinie angesehen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns bleibt die Randomisierung auch für die Teilpopulation erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet und mit Cisplatin behandelt werden sollten, Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie ge-

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ren (5-7) können für die Bewertung deshalb uneingeschränkt die Ergebnisse der Gesamtpopulation herange-zogen werden. **<u>Operationalisierung des Endpunktes „Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“</u>** In der KEYNOTE 024-Studie wurden unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst (bzw. bis 90 Tage nach der letzten Dosis bei schwerwiegenden und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen). Da die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts im Pembrolizumab-Arm mit 7,0 Monaten doppelt so lange war wie im Vergleichsarm (3,5 Mo-nate), führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für alle Sicherheitsendpunkte eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durch (4). Auch das IQWiG zieht in seinem Bericht für die Auswertung unerwünschter Ereignisse Überlebenszeitanalysen mit dem Hazard Ratio als Effektschätzer heran. Lediglich für den Endpunkt „Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ weicht das Institut von dieser Vorgehensweise ab und berechnet das relative Risiko als Effektschätzer auf Basis der Ereignishäufigkeiten in den beiden Gruppen. Eine Begründung für diese Vorgehensweise wird nicht genannt, es wird lediglich darauf verwie-sen, dass dies in der vorliegenden Bewertung „als adäquat betrachtet“ werde (3). Dies steht jedoch im Widerspruch zu früheren Nutzenbewertungsverfahren, im Rahmen derer das IQWiG bei Vorliegen unterschiedlicher Behandlungsdauern zwischen den beiden Studienarmen regelhaft Überlebenszeitanalysen zur Auswertung des Endpunktes „Ab-bruch aufgrund uner-	eignet waren und mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden. Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandelten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen. <u>Nebenwirkungen</u> *SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UE* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wünschter Ereignisse“ herangezogen hat (8-12). Ein Vergleich der naiven Proportionen ist aus Sicht von Novartis dagegen aufgrund der genannten Unter-schiede in der Behandlungs- und damit Beobachtungszeit nicht als sinnvoll anzusehen, da bei längerer Beobachtungsdauer mehr Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse beenden können. Auch im vorliegenden Fall muss die Auswertung des End-punktes „Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ deshalb auf Basis von Überlebens-zeitanalysen erfolgen.	UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist daher für diese Endpunkte nicht belegt. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Literaturverzeichnis

(1) Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Keytruda. Stand: Mai 2017.

(2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Zweckmäßige Vergleichstherapie. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/278/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie. 2016 Dec.

(3) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 509. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf. 2017 May 10.

(4) MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09_Modul4A_Pembrolizumab.pdf. 2017 Feb 9.

(5) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 187. Addendum zum Auftrag A13-03 (Sitagliptin/Metformin). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-29_Addendum-zum-Auftrag-A13-03_Sitagliptin-Metformin.pdf. 2013 Aug 29.

(6) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin/Metformin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf. 2013 Oct 1.

(7) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 159. Fidaxomicin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-228/2013-04-11_A13-05_Fidaxomicin_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2013 Apr 11.

(8) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 396. Crizotinib - Addendum zum Auftrag A15-59. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1413/2016-05-27_A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf. 2016 May 27.

(9) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 416. Nivolumab (nicht plattenepitheliales NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1451/2016-05-01_D-231_Nivolumanb-NSCLC_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2016 Jul 28.

(10) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 291. Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf. 2015 Mar 30.

(11) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 354. Trametinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Dec 28.

(12) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Mar 30.

5.9 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	06. Juni 2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab – KEYTRUDA® (Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
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)
Am 15.05.2017 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 Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Pembrolizumab ist im neuen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt (Europaeische Kommission, 2017b.) Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu einem Ergebnis „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ (siehe Tabelle 1) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017.).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

<table>
<tr><td>Allgemeine Anmerkung</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>

Tabelle 1 Pembrolizumab - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

<table>
<tr><th></th><th>Prüfpräparat</th><th>zVt</th><th>Zusatznutzen</th></tr>
<tr><td colspan="4">als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen</td></tr>
<tr><td>I</td><td>Pembrolizumab</td><td>Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2

• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder</td><td>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td></tr>
</table>

</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• **Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum** (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel *Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2:* • alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 • 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 Chemotherapie fortschreitet (Europaeische Kommission, 2017a.) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (Europaeische Kommission, 2017c.) erhalten. BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Pembrolizumab.	
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen. 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, das 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.	
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern 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. 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. 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. 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

EUROPAEISCHE KOMMISSION. 2017a. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfuegbar: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm [Aufgerufen am 06.06.2017].

EUROPAEISCHE KOMMISSION. 2017b. Pembrolizumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfuegbar: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm [Aufgerufen am 06.06.2017].

EUROPAEISCHE KOMMISSION. 2017c. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfuegbar: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm [Aufgerufen am 06.06.2017].

INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 509 - Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfuegbar: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/278/ [Aufgerufen am 06.06.2017].

5.10 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	06.06.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/ KEYTRUDA® IQWiG-Bericht – Nr. 509
Stellungnahme von	David Heidenwag (david.heidenwag@astrazeneca.com) AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.05.2017 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®) nehmen. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf ein neues Anwendungsgebiet, in dem Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt ist. AstraZeneca ist der Hersteller der Wirkstoffe Gefitinib (Iressa®) und Osimertinib (Tagrisso®). Darüber hinaus hat AstraZeneca Wirkstoffe zur Behandlung des NSCLC in der Entwicklung, unter anderem aus dem Bereich der Immunonkologika. Aufgrund dieser Aspekte ist AstraZeneca vom Verfahren zu Pembrolizumab direkt betroffen. AstraZeneca möchte zu folgendem Thema Stellung nehmen: Bewertung der verfügbaren Evidenz zu Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden: Akzeptanz des Vergleichsarms	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19ff.	**Bewertung der verfügbaren Evidenz zu Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden: Akzeptanz des Vergleichsarms** Das IQWiG hinterfragt die Vorgehensweise des Einsatzes der carboplatinbasierten Therapie im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE024 und führt die Nutzenbewertung nur auf Basis einer Teilpopulation durch. In dieser Teilpopulation werden ausschließlich diejenigen Patienten als relevant klassifiziert, deren carboplatinbasierte Behandlung in Übereinstimmung mit der Maßgabe der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie zum Off-Label-Use ist (G-BA 2016a). Konkret werden diejenigen Patienten von der Analyse ausgeschlossen, die im Rahmen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie Carboplatin trotz Eignung für Cisplatin erhalten haben, da Carboplatin nach Angabe des Arztes als Therapiestandard in der Praxis gilt. Aus Sicht von AstraZeneca ist die Vorgehensweise des IQWiG nicht adäquat. Sie ist weder im Einklang mit dem allgemeinen wissenschaftlichen Kenntnisstand und Leitlinienempfehlungen, noch spiegelt sie die Versorgungspraxis wider. Zudem scheint sie im Widerspruch zur bisherigen Bewertungspraxis des G-BA zu stehen. Hinsichtlich des allgemeinen wissenschaftlichen Kenntnisstands	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Begründung: Relevante Teilpopulation der Studie Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, für die zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung bestimmt. Mit Hilfe einer retrospektiven Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann ermittelt werden, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie den Kriterien der Arzneimittel-

Stellungnehmer:AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	scheint keines der beiden platinbasierten Kombinationschemotherapieregimen dem anderen deutlich überlegen zu sein (de Castria u. a. 2013; Schiller u. a. 2002). Die aktuellen Leitlinien der DGHO, die grundsätzlich in ihren Empfehlungen mit internationalen Leitlinien übereinstimmen, nehmen entsprechend auch keine Einschränkung der Empfehlung für Carboplatin im palliativen Setting vor (Griesinger et al 2017). Mit Bezug auf die Versorgungspraxis deutet Evidenz aus einer prospektiven Beobachtungsstudie an, dass etwa 50% der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten (Zietemann und Duell 2010). Darüber hinaus wurde bereits in der mündlichen Anhörung zu Crizotinib vom 09. Mai 2016 die Thematik cis- oder carboplatinbasierter Therapien seitens der Fachgesellschaften diskutiert. Wie in diesem Kontext dargelegt wurde, basiert die Wahl der Therapieoption im Behandlungsalltag auf einem differenzierten Vorgehen, welches stets patientenindividuelle Charakteristika mit einbezieht (G-BA 2016b). Auch gemäß den Leitlinien der DGHO richtet sich die Wahl der Therapieoption vor allem nach der beim individuellen Patienten zu erwartenden Toxizität (Griesinger et al 2017). Darüber hinaus spielen allerdings auch weitere Aspekte wie z.B. die Patien-	Richtlinie entsprach. Auf Grund der Befragung der Ärzte ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die als Näherung an die Vorgaben der Off-Label Richtlinie angesehen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns bleibt die Randomisierung auch für die Teilpopulation erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet und mit Cisplatin behandelt werden sollten, Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden. Wegen fehlender Details zur Befragung der Ärzte verbleibt eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die mit Carboplatin behandel-

Stellungnehmer:AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tenpräferenz eine Rolle, da die Therapieentscheidung in der Regel gemeinsam mit dem Patienten getroffen wird. Weiterhin wurde von den Fachgesellschaften bekräftigt, dass der Einsatz von Carboplatin in der Behandlungspraxis regelhaft erfolgt (G-BA 2016b). Der G-BA hat im Fall von Crizotinib seine Zusatznutzenbewertung auf Basis der Gesamtpopulation durchgeführt und einen Zusatznutzen attestiert. Bei der Evaluation der Aussagesicherheit hat der G-BA u.a. die Unsicherheit bezüglich der Umsetzung von cis- oder carboplatinbasierten Therapien miteinbezogen und bewertet. Für eine Eingrenzung seiner Bewertung auf eine bestimmte Teilpopulation hat der G-BA dementsprechend keine Veranlassung gesehen (G-BA 2016c). Zusammengefasst vertritt AstraZeneca die Auffassung, dass Carboplatin als Teil des Therapiestandards in der therapeutischen Praxis auch im Rahmen der Nutzenbewertung angemessen Berücksichtigung finden sollte. **Vorgeschlagene Änderung:** Die ausschließliche Bewertung einer Teilpopulation, deren carboplatinbasierte Behandlung nach Ansicht des IQWiG in Übereinstimmung mit der Maßgabe der Anlage VI der Arzneimittel-	ten Patienten der Teilpopulation die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen.

Stellungnehmer:AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Richtlinie zum Off-Label-Use ist, erscheint nicht adäquat. Evidenz aus entsprechenden Studien sollten in ihrer Gesamtheit in die Bewertung einfließen.	

Literaturverzeichnis

Castria, Tiago B. de, Edina M. K. da Silva, Aecio F. T. Gois, und Rachel Riera. 2013. „Cisplatin versus Carboplatin in Combination with Third-Generation Drugs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer“. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Nr. 8 (August): CD009256. doi:10.1002/14651858.CD009256.pub2.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. „Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)“. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-209/Wortprotokoll_2016-05-09_Crizotinib_D205.pdf.

———. 2016c. „Tragende Gründe 1 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)“. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.

———. 2016a. „Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)“. https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf.

Griesinger et al. 2017. „Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) — Onkopedia“. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.

Schiller, Joan H., David Harrington, Chandra P. Belani, Corey Langer, Alan Sandler, James Krook, Junming Zhu, David H. Johnson, und Eastern Cooperative Oncology Group. 2002. „Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer“. *The New England Journal of Medicine* 346 (2): 92–98. doi:10.1056/NEJMoa011954.

Zietemann, V., und T. Duell. 2010. „Every-Day Clinical Practice in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer“. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 68 (2): 273–77. doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.023.

5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	6. Juni 2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab
Stellungnahme von	*DGHO*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist ein weiteres Verfahren zur Immuntherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Pembrolizumab ist nach der Zweitlinientherapie jetzt auch für die Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Nachweis einer PD-L1-Expression auf ≥50% der Tumorzellen ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen zugelassen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subgruppen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr>
</table>

</td><td>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

ECOG 0/1	platinhaltige Kombinations-chemotherapie	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhalts-punkt
ECOG 2	platinhaltige Kombinations-chemotherapie oder Gemci-tabin oder Vinorelbin	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhalts-punkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Grundlage der Nutzenbewertung ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie. Einschlusskriterien waren u. a. guter Allgemeinzustand und Expression von PD-L1 auf ≥50% der Tumorzellen sowie das Fehlen aktivierender EGFR- bzw. ALK-Mutationen.
- Pembrolizumab führt gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,60), zur Steigerung der Überlebensrate nach 12 Monaten, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Erhöhung der Remissionsrate und zur Verbesserung Tumor-assoziierter Symptomatik.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Pembrolizumab ist mit 26,6% deutlich und klinisch relevant niedriger als unter platinhaltiger Chemotherapie mit 53,3%.

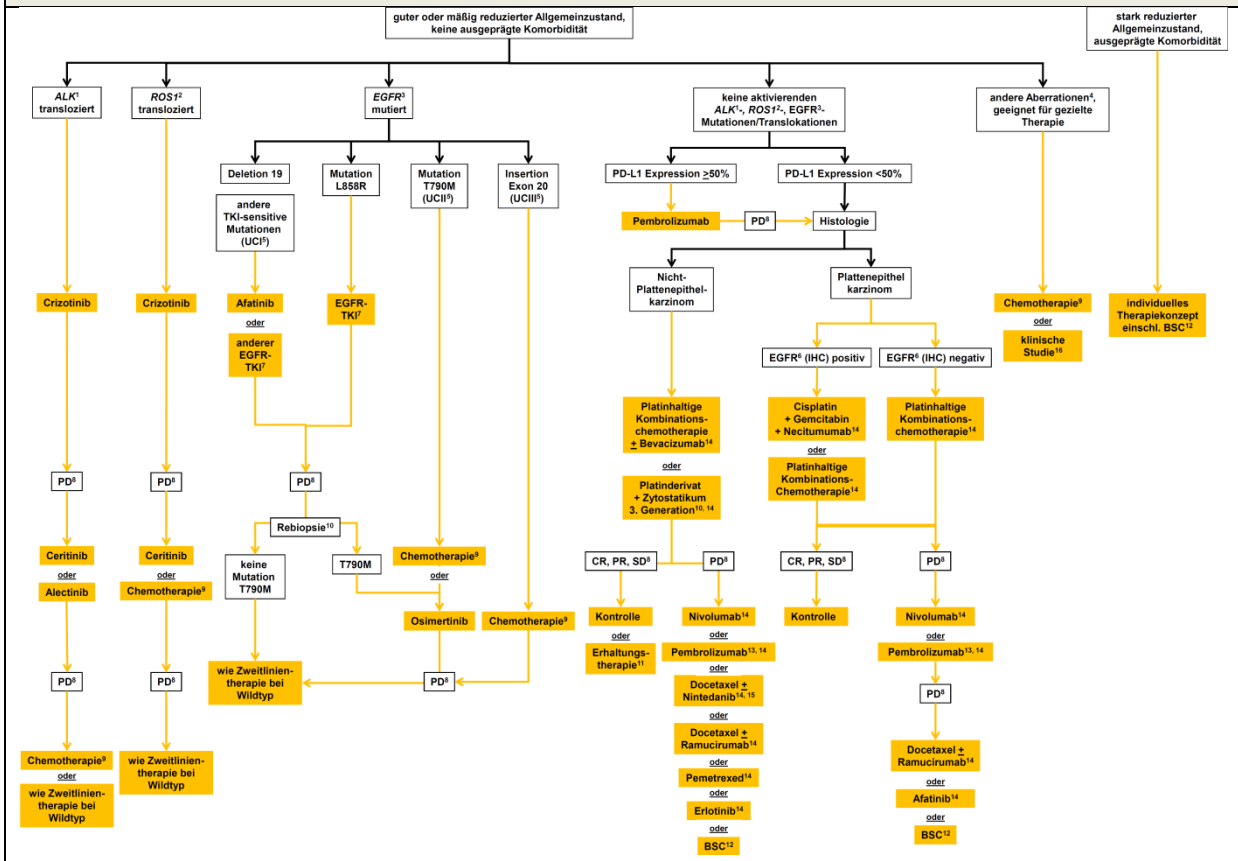
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Daten zum Vergleich von Pembrolizumab versus Chemotherapie bei Patienten im Status ECOG >1 liegen nicht vor. Der Vorschlag des IQWiG-Berichtes für einen erheblichen Zusatznutzen in dieser Patientengruppe ist angesichts dieser Datenlage erstaunlich. Pembrolizumab ist jetzt in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC angekommen. Der Zusatznutzen gegenüber Chemotherapie ist vergleichbar mit anderen Indikationen. Offene Fragen aus der Zulassungsstudie sind - klinisch relevanter Schwellenwert der PD-L1-Expression - Unterschätzung des Effektes auf die Gesamtüberlebenszeit durch Switching (Crossover) - Identifikation von Patienten, die aufgrund von Allgemeinzustand und Komorbidität nicht für eine Immuntherapie geeignet sind.	
2. Einleitung 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]. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Stand des Wissens Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt [2]. ***Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms***	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Legende: [1]*ALK* – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; [2]*ROS1* – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; [3]*EGFR* – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; [4]andere genetische Aberrationen – *BRAF, RET, MET,* HER2; [5]UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen;	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

[6]EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (ICH); [7]EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; [8]CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; [9]Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende *ALK1, ROS1* oder *EGFR*-Mutationen; [10]Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; [11]Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; [12]BSC – Best Supportive Care; [13]bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; wurde nur bei Patienten getestet, die nicht mit einem Anti-PD1 Antikörper vorbehandelt waren; [14]der formelle Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; [15]Nintedanib bei Adenokarzinom; [16]klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumortherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3] (HR[4])	ÜL[5] (HR[4])
Le Chevalier, 2005 [3]	NSCLC	Platin	Platin + Gemcitabin	455 6		4,4 vs 5,1[6] 0,88[7] p = 0,064	8,2 vs 9,0 0,90 p < 0,001

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Scagliotti, 2008 [4]	**NSCLC Nicht – Plat-tenepithel**	**Cisplatin + Gemcitabin**	**Cisplatin + Pemetrexed**	**1000**		**4,7 vs 5,3**	**10,4 vs 11,8 p = 0,005**
Ardizzoni, 2006 [5]	**NSCLC**	**Cisplatin-Kombination**	**Carboplatin-Kombination**	**2968**	**30 vs 24 p < 0,001**		**1,07 p = 0,1**
Belani, 2005 [6]	**NSCLC**	**Cisplatin + Etoposid**	**Carboplatin + Paclitaxel**	**369**	**15 vs 23 p = 0,061**	**3,6 vs 4,0 n. s.[8]**	**9,0 vs 7,7 p = 0,086**
Socinski, 2013 [7]	**NSCLC**	**Carboplatin + Paclitaxel**	**Carboplatin + nabPaclitaxel**	**1052**	**25 vs 33 p = 0,005**	**5,8 vs 6,3 n. s.**	**11,2 vs 12,1 n. s.**
Quoix, 2011 [8]	**NSCLC 70 – 89 Jahre**	**Carboplatin + Paclitaxel**	**Gemcitabin oder Vinorel-bin**	**451**	**10,2 vs 27,1 p < 0,0001**	**2,8 vs 6,0 0,51 p < 0,0001**	**6,2 vs 10,3 0,64 p < 0,0001**
Reck, 2000 [9]	**NSCLC**	**platinhaltige Chemothera-pie**	**Pembrolizu-mab**	**305**	**27,8 vs 44,8**	**6,0 vs 10,3 0,50 p < 0,001**	**54,2 vs 69,9[9] 0,60 p < 0,005**

[1] N - Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrol-**

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
le, **Ergebnis für neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio für Neue Therapie**; [8] n.s. – nicht signifikant; [9] Überlebensrate nach 12 Monaten; Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann für die Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom in der Zweitlinientherapie zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie ist nachvollziehbar und entspricht unseren Empfehlungen. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin statt einer platinhaltigen Chemotherapie sinnvoll.	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: • 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 ArzneimittelRichtlinie) oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: • alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-024. KEYNOTE-024 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, Phase III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus einer platinhaltigen Chemotherapie bei Patienten im guten Allgemeinzustand, d. h. ECOG ≤1. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥50% ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen. Die Studie war zweiarmig mit - platinhaltiger Chemotherapie (151 Patienten) o Carboplatin + Pemetrexed 44% o Cisplatin + Pemetrexed 24% o Carboplatin + Gemcitabin 13% o Cisplatin + Gemcitabin 7% o Carboplatin + Paclitaxel 11%	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Pembrolizumab 200 mg (150 Patienten) Der Vergleichsarm ist akzeptabel. In Deutschland wird bei Patienten mit Adenokarzinom eine Erstlinientherapie mit platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed empfohlen [2]. Ein exakter Vergleich mit deutschen Versorgungsdaten ist nicht möglich, da die PD-L1-Expression nicht routinemäßig getestet und quantifiziert wurde. Für die Auswahl von Cis- versus Carboplatin spielen eine Reihe von Faktoren eine Rolle, insbesondere das Risikoprofil, unter einer Cisplatin-haltigen Therapie eine relevante Komplikation zu entwickeln. Dies hat in vielen Ländern, auch in Deutschland, dazu geführt, dass Carboplatin als akzeptierter Standard in der Erstlinientherapie des NSCLC in Kombination mit einem Drittgenerations-Zytostatikum akzeptiert wird. Registerdaten aus Deutschland legen nahe, dass 50- 60% der Patienten, die eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten, diese mit Carboplatin erhalten (CRISP Register). In der Kombination Carboplatin-Paclitaxel wird in Deutschland zusätzlich	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bevacizumab eingesetzt. KEYNOTE-024 wurde u. a. in Europa durchgeführt. 24 der 305 Patienten wurden in Deutschland behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Switching (Crossover) vom Docetaxel- in den Pembrolizumab-Arm war erlaubt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9]. Anders als in den bisherigen Zulassungsstudien wurde Pembrolizumab in KEYNOTE-024 nicht nach dem Körpergewicht dosiert, sondern in einer „one size fits all"- Dosierung von 200 mg appliziert. Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Pembrolizumab versus Chemotherapie bei Patienten mit ECOG-Status >1 liegen nicht vor.	
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war in beiden	<u>Mortalität</u> *Gesamtüberleben* Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (HR: 0,57 [0,36; 0,92], p

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Armen zum Zeitpunkt der Interimanalyse II nicht erreicht. Die Überlebensrate lag mit **69,9** Monaten unter Pembrolizumab versus **54,2** Monaten im Chemotherapie-Arm klinisch relevant und statistisch signifikant höher mit einem Hazard Ratio von **0,60**. Switching (Cross-over) war erlaubt. Zum Zeitpunkt der Interimanalyse II waren 43,7% der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm gewechselt. Damit wird der Einfluss von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt. Darauf deuten die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten, unterschiedlichen Tests zur Korrektur des Switching-Effektes hin: Auswertung — Hazard Ratio - Intent-to-treat 0,60 - 2 stufiges Verfahren 0,50 - Inverse-probability-of-censoring Weighting (ICPW) 0,55	= 0,020). Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Der hohe Anteil an Therapiewechslern verzerrt den interessierenden Behandlungseffekt nicht, da Pembrolizumab als Zweitlinientherapie einen zugelassenen und adäquaten Bestandteil der Therapiestrategie der Kontrollgruppe darstellt. Unsicherheiten ergeben sich aus den insgesamt unreifen Daten zum Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) 0,57	
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate** Das progressionsfreie Überleben wurde durch Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie von **6,0** Monaten auf **10,3** Monate verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Pembrolizumab von **27,8** auf **44,8**% gesteigert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS Skala erfasst. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab bei krankheitsspezifischen Symptomen wie Dyspnoe und Fatigue. Ebenso zeigen sich signifikante Un-	Morbidität *Symptomatik* Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit Hilfe der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die Bewertung werden die Time-to-Event-Analysen herangezo-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	terschiede zugunsten von Pembrolizumab bei Symptomen, die vor allem auf die höhere Nebenwirkungsrate im Chemotherapie-Arm zurückführen sind: Dazu gehören Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, Obstipation, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie.	gen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren. Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential. Demnach ergibt sich für diese 8 Endpunkte zur Symptomatik jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesen Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig. Gesundheitszustand Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Ana-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		logskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responsekriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied und für das Responsekriterium 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Patientenberichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Pembrolizumab, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie aufzeigen. Es liegen Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität auf Basis der Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie vor. Lebensqualität Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funkti-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		onskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. In den für die Bewertung herangezogenen Time-to-Event-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Pembrolizumab bei den Funktionsskalen: körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zusammenfassend ergeben sich damit für Endpunkte des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Pembrolizumab, die insgesamt als eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet werden. Insgesamt kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials wegen geringer Rücklaufquoten, des hohen Anteils informativer Zensierungen und unverblindeter Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einer platinbasierten Chemotherapie gesehen werden.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt **26,6**% unter Pembrolizumab viel seltener als unter platinhaltiger Chemotherapie mit **53,3**% auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4 unter Pembrolizumab waren immunvermittelte Erkrankungen (9,7%), Diarrhoe (3,9%), Anämie (1,9%) und Fatigue (1,3%). Die häufigsten immunvermittelten Erkrankungen waren Hautreaktionen (3,9%), Pneumonitis (2,6%) und Colitis (1,3). Diarrhoe (14,3%), Fatigue (10,4%) und Fieber 10,4%) waren die häufigsten aller Nebenwirkungen (je 14%) unter Pembrolizumab. Diese Nebenwirkungen können als substanzklassenspezifisch eingeordnet werden. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag mit **7,1**% unter Pembrolizumab niedriger als mit **10,7**% unter pla-	<u>Nebenwirkungen</u> *SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UE* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab ist daher für diese Endpunkte nicht belegt. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tinhaltiger Chemotherapie.	cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. *Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE* Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Das Ausmaß des höheren Schadens wird für den Endpunkt immunvermittelte UE als beträchtlich eingeschätzt. Für die schwerwiegenden Nebenwirkungen immunvermittelte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein höherer Schaden. Das Verzerrungspotential der vom pU nachgereichten Analysen zu immunvermittelten UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch anzusehen. Zu weiteren spezifischen UE legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Ein hoher Anteil an Patienten in der Gesamtpopulation hat in bei-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den Gruppen die Behandlung vorzeitig abgebrochen, UE wurden anschließend nur 30 bzw. SUE nur 90 Tage nachbeobachtet. Da die Behandlungsdauern im Median sehr verschieden sind (7 Monate im Pembrolizumab-Arm versus 3,5 Monate im platinbasierten Kombinationschemotherapie-Arm) sind auch die Beobachtungszeiten für UE bzw. SUE sehr verschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Eine kürzere Beobachtungszeit wegen Behandlungsabbruch kann sich durch eine damit einhergehende informative Zensierung verzerrend auf den geschätzten Effekt auswirken. Insgesamt kann für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt werden. Nachteile werden innerhalb der spezifischen UE für die immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet. Zusammenfassend ergibt sich für die Nebenwirkungen ein Vorteil durch eine Therapie mit Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Vorschläge zur Bewertung des Zusatznutzens sind in vielen Punkten nachvollziehbar. Allerdings fehlt eine separate Bewertung der Daten bei Patienten im Status ECOG >1. Der Vorschlag eines „erheblichen Zusatznutzens“ bei fehlenden Daten ist erstaunlich. Ebenfalls fehlt eine differenzierte Trennung von krankheitsbedingter Symptomatik und Nebenwirkungen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Platinhaltige Chemotherapie ist seit mehr als 20 Jahren der Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, wenn der Allgemeinzustand eine solche Therapie zulässt. Empfohlen und eingesetzt werden Cisplatin oder Carboplatin. Wirksame Kombinationspartner waren zunächst Taxane, Gemcitabin und Vinorelbin. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate wird Docetaxel häufig erst in der Zweitlinientherapie verwendet. Nachdem für Pemetrexed bei Patienten	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen liegen Ergebnisse der relevanten Teilpopulation in der Studie KEYNOTE 024 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemothe-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Adenokarzinom (Nicht-Plattenepithelkarzinom) eine geringe, aber statistisch signfiikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen wurde [4], wird die Kombinationstherapie beim NSCLC nach der Histologie differenziert. Gegenüber diesen diskreten Veränderungen ist die Wirksamkeit von Pembrolizumab ein Durchbruch. Pembrolizumab führt gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zu einer Erhöhung der Überlebensrate nach 12 Monate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Steigerung der Remissionsrate, zur Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Trotz dieser überzeugenden Daten bleiben Fragen offen: <u>Expression von PD-L1</u> In die Zulassungsstudie wurden nur Patienten mit einer PD-L1-Expression <u>≥</u>50% aufgenommen. Die immunhistochemische Testung durch die Pathologen wird mittlerweile in Ringversuchen vali-	rapie zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Vorteile von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik aufgrund der Verringerung von bedeutsamen Symptomen. Für die Lebensqualität zeigen sich vorteilhafte Effekte für Pembrolizumab in den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Pembrolizumab führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer deutlichen Verringerung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Nachteile von Pembrolizumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den immunvermittelten Nebenwirkungen. Zu weiteren spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Die negativen Effekte bei den immunvermittelten Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte jedoch nicht infrage. Im Ergebnis wird für Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwach-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diert .und ist in vielen Pathologien flächendeckend einsetzbar. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass etwa jeweils ein Drittel aller Patienten eine PD-L1-Expression über 50%, zwischen 1 und 49%, bzw. keine Expression aufweisen. Zudem gibt es Hinweise, dass z. B. Vortherapien wie Chemotherapie oder Strahlentherapie die Expression von PDL-1 auf den Tumorzellen modifizieren können. Die Schwelle von 50% ist willkürlich. Die bisherigen Ergebnisse zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren lassen keine sichere Grenze erkennen, unterhalb derer die Immuntherapie nicht wirksam ist. In bisherigen Zulassungen bei Patienten mit NSCLC wurde sowohl eine Grenze ≥1% als auch keine Grenze von der EMA festgelegt [10-12]. Die Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression ist ein Kontinuum. Im klinischen Alltag ist eine Grenze von 50% schwer umsetzbar. Spricht ein Patient mit einem Wert von 49% schlechter an? Sollen wir bei diesen Patienten eine erneute Biopsie vornehmen? Die starre Grenze bei 50% ist wahrscheinlich nicht das letzte Wort in der laufenden Diskussion.	senen ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt. Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) Die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Ergebnisse zu Patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf diesen Endpunktebenen wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Switching (Cross-over)</u> Bei neuen Arzneimitteln mit Hinweis auf besonders hohe Steigerung der Wirksamkeit in Phase I/II-Phase ist es in Phase-III-Studie schwierig – oft unmöglich, einen Therapiewechsel in den neuen Therapiearm auszuschließen. Das trifft insbesondere dann zu, wenn das jeweils neue Arzneimittel bereits für die Zweitlinientherapie zugelassen ist, wie bei Pembrolizumab. 43,7% der Patienten wechselten vom Chemotherapie- in den Pembrolizumab-Arm. In der Auswertung der Gesamtüberlebenszeit führt ein solches Switching zu einer Unterschätzung des neuen Arzneimittels. Erfreulicherweise hat der pharmazeutischen Unternehmer im Dossier verschiedene der zurzeit diskutierten Verfahren zur mathematischen Korrektur des Therapiewechsels eingesetzt. <u>ECOG Status</u> In die Zulassungsstudie wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand aufgenommen, die Zulassung schränkt die Verord-	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nung nicht ein. Der G-BA teilt die Patienten für die Bewertung des Zusatznutzens in zwei Subgruppen ein. Für Patienten im ECOG-Status >1 liegen keine Daten randomisierter Studien vor. Klinisch ist formal zu unterscheiden zwischen Patienten, die aufgrund der Lungenkrebserkrankung oder aufgrund von Komorbidität in schlechtem Allgemeinzustand sind. Heute stellt sich die ärztliche Frage anders: ist der Patient fit für eine Immuntherapie oder nicht? Aufgrund der deutlich niedrigeren Rate schwerer Nebenwirkungen gegenüber einer platinhaltigen, auch einer nicht platinhaltigen Chemotherapie ist die Bereitschaft höher, auch einem Patient in reduziertem Allgemeinzustand die Chance einer medikamentösen Tumortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zukommen zu lassen. Pembrolizumab ist eine deutliche Verbesserung der Therapiemöglichkeiten beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, jetzt auch in der Erstlinientherapie.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: http://www.gekid.de
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August, 2016. https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc
3. Le Chevalier T, Scagliott GV, Natale R et al.: Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. Lung Cancer 47:69-80, 2005. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.10.014
4. Scagliotti, GV, Parikh P, von Pawel J et al.: Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 25:3543-3551, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0375
5. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. J Natl. Cancer Inst 99:847-857, 2007. DOI: 10.1093/jnci/djk196
6. Belani, CP, Ramalingam S, Perry MC et al.: Randomized, Phase III Study of Weekly Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Standard Every-3-Weeks Administration of Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 26:468-473, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1912
7. Socinski, MA, Bondarenko I, Karseva 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 30:2055-2062, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.5848
8. Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al.: Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet 378:1079-1088, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60780-0
9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:123-135, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627

11. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 373:1627-1639, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643

12. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 387:1540-1550, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 20. Juni 2017

von 10.00 Uhr bis 10.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Ebert

Frau Dr. Fuchs

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Kucka

Frau Dr. Löser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Dreher

Frau Dr. Steck

Frau PD Dr. Tschiesner

Frau Dr. Wendel-Schrief

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

Herr Dr. Stemmer

Herr Stengel

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

Herr Dr. Isbary

Herr Dr. Köhler

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Grohé

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Paulides

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband 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): Meine sehr geehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns erneut im frühen Nutzenbewertungsverfahren, heute zu Keytruda als Erstlinientherapie des metastasierenden NSCLC. Basis der heutigen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 10. Mai 2017, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen MSD SHARP & DOHME als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der deutschen Krebsgesellschaft, die AIO, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, weiter die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Medac, Novartis, Roche und der Verband der forschenden Arzneimittelersteller Stellung genommen haben.

Ich muss jetzt für das Protokoll die Anwesenheit der einzelnen Personen, die für die Stellungnehmer erschienen sind, festhalten. Da haben wir zunächst für MSD SHARP & DOHME als pharmazeutischen Unternehmer Herrn Dr. Dreher, dann Frau Dr. Steck, Frau Dr. Tschiesner und Frau Dr. Wendel-Schrief – jawohl. Dann haben wir Herrn Professor Grohé für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft – er ist da. Dann haben wir Herrn Professor Fetscher für die AkdÄ – er ist auch da.

(Herr Dr. Paulides [AkdÄ]: Professor Fetscher konnte heute nicht kommen!)

– Ach so. Dann haben wir Herrn Spehn; den haben wir damit abgehakt. Herrn Dr. Paulides haben wir auch. Dann haben wir Herrn Heidenwag für AstraZeneca. – Er fehlt? – Ich höre, AstraZeneca ist komplett abgemeldet.

Weiter haben wir Frau Dr. Ebert von Boehringer und Frau Dr. Fuchs von Boehringer – ja –, dann Frau Kucka und Frau Dr. Löser von Bristol – danke. Dann haben sich Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von Medac wegen Bahnproblemen abgemeldet; ich weiß gar nicht, ob sie nicht noch kommen. Ebenso sind Herr Dr. Stemmer und Herr Stengel von Novartis irgendwo auf der Strecke geblieben; sie sind also nicht anwesend. Dann müssten noch Herr Dr. Isbary und Herr Dr. Köhler für Roche da sein – ja. Schließlich sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa beide da. – Sitzt noch jemand hinten, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Somit haben wir die Anwesenheit überprüft.

Geschäftsleitender Hinweis, den Sie ja schon zur Genüge kennen: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte Mikrofon benutzen und jeweils entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft oder Institution nennen, die Sie vertreten.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer kurzen Einführung und zum Eingehen auf die wesentlichen Punkte der IQWiG-Dossierbewertung geben. Uns interessiert besonders die Frage, ob der Nachweis zum Zusatznutzen für die gesamte Studienpopulation oder nur für die vom IQWiG ausgewertete Teilpopulation der KEYNOTE 024er-Studie abzuleiten ist, ferner die Frage, wie damit umzugehen ist, dass die Daten im Vergleich des jetzt zur Beurteilung anstehenden Wirkstoffs versus platinbasierte Chemotherapie bei Patienten mit ECOG-Status > 1 nicht vorliegen, zudem die Frage, wie die PD-L1-Expressionsschwelle von über 50 Prozent im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit PD-L1-Expression von unter 50 Prozent bis zu 50 Prozent zu werten ist.

Das sind aber nur drei Detailfragen, die angesprochen werden sollten. Daneben haben Sie natürlich die Möglichkeit, auch weiter auszuholen und grundsätzlich Ihre Position vorzutragen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Frau Wendel-Schrief, bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Zuerst möchte ich Ihnen meine Kollegen von MSD, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind, kurz vorstellen. Das ist zu meiner Rechten Frau Uta Tschiesner, die bei uns die Abteilung Medical Affairs Onkologie leitet, dann ganz links Frau Natalie Steck, die bei uns Senior HTA-Managerin ist und das Dossier geschrieben hat, und neben mir Herr Bernd Dreher, der bei uns Market Access Manager Onkologie ist. Ich leite den gesamten Bereich Market Access bei MSD.

Wir haben uns heute hier in Berlin getroffen, um den Zusatznutzen von Keytruda in der Erstlinientherapie des Lungenkrebses zu diskutieren. An dieser Stelle möchte ich betonen, dass Keytruda die erste und bisher einzige immuno-onkologische Therapieoption für diese Patientengruppe darstellt. Stellen Sie sich vor, welche Erleichterung dies für die Patienten ist, die bis dato erst durch eine Chemotherapie mussten, um von den Vorteilen von Keytruda zu profitieren. Diese Zulassung von Keytruda hat die Erstlinientherapie des Lungenkrebses des letzten Jahrzehnts revolutioniert. Lungenkrebs ist häufig in Deutschland. Jeder von Ihnen hier im Raum kennt wahrscheinlich eine ihm nahestehende Person, bei der Lungenkrebs festgestellt wurde. Über 50.000 Menschen erkrankten im Jahr 2013 in Deutschland an Lungenkrebs, Tendenz zunehmend. Bei Frauen ist es der dritthäufigste, bei Männern der zweithäufigste Tumor.

Wir möchten heute in dieser Anhörung hauptsächlich auf folgende Punkte eingehen, nämlich erstens das Ausmaß des Zusatznutzens, zweitens die Größe der Patientenpopulation, die Sie eben ja auch schon angesprochen hatten, Herr Hecken, und drittens die Einstufung des Schweregrades der Endpunkte Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathien.

Wir freuen uns, dass das IQWiG den in unserem Dossier dargelegten Zusatznutzen von Pembrolizumab bestätigt hat. Das IQWiG bescheinigt unserem Produkt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser beruht auf signifikanten Verbesserungen der Überlebensdauer, der Symptome, der weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen sowie der Verbesserung der Lebensqualität. Wir betrachten dies als erheblichen Zusatznutzen für die Patienten.

In der Arzneimittelnutzenverordnung heißt es unter § 5 in Abs. 7:

> 1. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Die in der Arzneimittelnutzenverordnung genannten Kriterien werden von Keytruda in dieser Indikation erfüllt. Daher beantragen wir aufgrund der Summe aller Eigenschaften für Keytruda in der Erstlinientherapie des Lungenkrebses insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen.

Lassen Sie mich zum zweiten Punkt kommen. Auch bei dieser Indikation hatten wir wieder die Schwierigkeit, dass Carboplatin, das in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen ist, im Vergleichsarm verwendet wurde. Dies ist von Ihnen jedoch bereits in einem anderen Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Indikation akzeptiert worden. Außerdem entspricht Carboplatin auch in Deutschland dem Versorgungsalltag, und es ist in den Leitlinien enthalten. Darüber hinaus haben wir einen sogenannten TPC Survey, einen Treatment of Physician Choice Survey, durchgeführt, um die Rationale für die Therapieentscheidung jedes einzelnen behandelnden Arztes zu belegen, warum er Carboplatin verwendet hat. Daher vertreten wir die Position, dass der Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation gilt.

Lassen Sie mich als Letztes noch kurz zu den Endpunkten Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathien kommen. Entgegen der Einschätzung des IQWiG sehen wir diese Endpunkte als schwer bzw. schwerwiegend an, weshalb deren Linderung einen entsprechenden therapierelevanten und patientenrelevanten Zusatznutzen von Pembrolizumab darstellt.

Lassen Sie mich abschließend unsere Position zusammenfassen: Erstens. Wir sehen das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich an. Zweitens. Der Zusatznutzen gilt für die gesamte zugelassene Patientenpopulation. Drittens. Die Endpunkte Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathien sehen wir als schwer bzw. schwerwiegend an. – Nun freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Ich schaue in die Runde. Wer möchte beginnen? Erste Frage? – Niemand. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich möchte zu Ihrer Einführung zwei Anmerkungen machen. Zum einen geht es noch einmal um die Frage, nach welchen Kriterien Carboplatin in der Studie eingesetzt wurde. Sie haben darauf hingewiesen, dass dies aus Ihrer Sicht eine individuelle Entscheidung des Arztes für den jeweiligen Patienten war. Nun geht aus Ihrer Befragung der Ärzte allerdings hervor, dass bei den Patienten, die Carboplatin erhalten haben, in 65 Prozent der Fälle die Ärzte gesagt haben: Das geschah deshalb, weil das in unserer Praxis Therapiestandard ist. – Das würden wir nun nicht als eine patientenindividuelle Entscheidung entlang der Kriterien der Arzneimittelrichtlinie einstufen.

Sie haben es allerdings dankenswerterweise durch Ihr Studiendesign möglich gemacht, dass wir diese Population, in der wir tatsächlich wissen, dass das auf einer patientenindividuellen Entscheidung beruht – – Das Studiendesign ermöglicht also, dass wir diese Population auswerten können, und das haben wir auch getan. Für diese Population fehlt uns allerdings eine Reihe von Angaben, insbesondere zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, die Sie mit der Stellungnahme nicht vorgelegt haben. Das heißt, wir haben für diese Population keinen vollständigen Datensatz. Das ist dahingehend kritisch, als in der Gesamtpopulation diese immunvermittelten unerwünschten Ereignisse unter Pembrolizumab in relevantem Maße auftreten und sie sicherlich auch in die Abwägung zum Zusatznutzen eingehen sollten.

Dann komme ich noch einmal auf die Einschätzung des Schweregrades der Symptome und Nebenwirkungen zurück, die Sie benannt haben, zum Beispiel Dyspnoe. Natürlich stimmen

wir mit Ihnen überein, dass diese Symptome und Nebenwirkungen auch schwerwiegend sein können. Es hängt natürlich davon ab, wie sie jeweils bei den Patienten in der Studie ausgeprägt sind, die wir hier betrachten. Wir schauen in die Daten und beziehen uns dann auf die Schweregradeinstufung, die für diese Ereignisse vorgenommen wird, und da sehen wir in der Studie, dass diese Ereignisse nur zu einem sehr geringen Teil nach der CTCAE-Klassifizierung als schwer oder schwerwiegend eingestuft werden. Beispielsweise haben in den Gruppen 22 Prozent und 16 Prozent der Patienten das Ereignis einer Dyspnoe erlitten, und nur 2 Prozent und 3 Prozent der Patienten hatten eine schwere Ausprägung dieser Symptomatik. Deshalb haben wir insgesamt diese Symptomatik in der vorliegenden Population und Datenkonstellation als nicht schwerwiegend bezeichnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte replizieren? – Frau Wendel-Schrief, bitte.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Das waren einige Fragekomplexe. Ich versuche sie jetzt noch einmal kurz zu rekapitulieren, um festzustellen, ob ich all das erfasst habe, was Sie, Frau Wieseler, gerade eben gesagt haben.

Ein Punkt ist die Verwendung von Carboplatin laut TPC, wozu Sie sagten, bei 65 Prozent sei „Therapiestandard“ als Antwort gegeben worden. Diesen Themenkomplex wird die Kollegin Natalie Steck übernehmen.

Weiter hatten Sie angemerkt, dass Sie im TPC Angaben vermissen, vor allen Dingen zu den unerwünschten Ereignissen, und Sie haben dann den Themenkomplex „immunvermittelte Ereignisse“ aufgemacht. Zum TPC kann sicherlich auch Frau Steck noch etwas sagen. Zu dem Themenkomplex immunvermittelte Ereignisse bitte ich Frau Tschiesner zu antworten, die Kollegin aus der Medizin, ebenso zur Einstufung der Endpunkte als schwerwiegend. Insofern würde der erste Teil der Antwort von Frau Steck kommen und der zweite Teil von Frau Tschiesner.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Steck.

Frau Dr. Steck (MSD): Die Befragung des TPC Survey war eine Initiative aus Deutschland, die relativ kurzfristig für die Studie KEYNOTE 024 angeschoben wurde. Das heißt, retrospektiv wurden alle Prüfärzte nach der Therapierationale für Carboplatin befragt. Das erschien uns ein gangbarer Weg, um auch den hier geltenden Anforderungen gerecht zu werden.

Hinsichtlich der Antworten, die gegeben wurden, komme ich zu der Anmerkung von Frau Wieseler zurück, wir hätten belegt, dass ungefähr 65 Prozent für Cisplatin geeignet gewesen wären und trotzdem Carboplatin bekommen haben. Auch das belegt eine patientenindividuelle Therapieentscheidung des Arztes. Unter den Gründen, wie sie auch im Dossier angegeben sind, finden sich unter anderem Patientenpräferenzen, aber auch eine kürzere Administrationsdauer von Carboplatin. Dort findet sich aber auch die Angabe, dass es sich um einen älteren Patienten handele, dem man Cisplatin nicht habe zumuten wollen. Zum anderen haben wir unter den Gründen auch die Antwort „Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin“ gefunden. Wenn man nun die Arzneimittelrichtlinie und die Gründe betrachtet, die dort aufgeführt werden, zum Beispiel Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz etc., dann ist auch das aus unserer Sicht ein valider Grund, weshalb der Arzt sich für eine Carboplatintherapie entschieden hat. Deswegen haben wir diese Patientenpopulation im Dossier auch so ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu? – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ja, direkt dazu: Wir sind Ihnen dabei ja auch gefolgt, indem wir diejenigen Patienten, für die ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin angenommen wurde, in die Auswertung mit hineingenommen haben.

Ich habe mich auf denjenigen Anteil der Patienten bezogen, für den angegeben wird, dass sie Carboplatin einfach deshalb erhalten haben, weil dies Therapiestandard in dem betreffenden Zentrum war. Da vermisse ich die patientenindividuelle Rationale, warum dieser Patient Carboplatin und nicht Cisplatin bekommen hat. Mit 65 Prozent derjenigen, die eben Carboplatin bekommen haben, ist dieser Anteil an Patienten relativ hoch, und aus diesem Grund halten wir eben die Gesamtpopulation für fraglich. Aus diesem Grund haben wir die Teilpopulation herangezogen. Wie gesagt, dies war eben in Ihrer Studie möglich, weil Sie diese Therapieentscheidung vor die Randomisierung gesetzt haben und wir deshalb diese Auswertung durchführen konnten. Es geht nicht um die Patienten, die Sie zum Beispiel genannt haben, bei denen die Ärzte das Nutzen-Risiko-Profil für Carboplatin einfach günstiger einschätzen, sondern um diejenigen, die einfach deshalb Carboplatin bekommen haben, weil in dieser Praxis jeder Carboplatin bekommt.

Frau Dr. Steck (MSD): In diesem Zusammenhang kann ich auch nur anmerken, dass bei der Befragung die Nennung von Mehrfachgründen angegeben wurde.

Frau Dr. Wieseler: Da kann ich gleich auf einen weiteren Punkt zurückkommen, darauf, dass diese ganze Befragung für uns relativ intransparent ist. Auch in den Stellungnahmen gab es dazu keine weitere Information. Wir hätten uns gewünscht zu erfahren, wie der Fragebogen aussieht. Es ist uns zum Beispiel unklar, ob die Antworten, die Sie hierbei ausgewertet haben, vorformulierte Antworten waren oder ob es da Freitexte gab, die Sie klassifiziert haben. Wir hätten uns also durchaus mehr Informationen zu dieser Befragung gewünscht. Das haben wir auch in unserem Bericht geschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, ergänzend dazu.

Frau Bickel: Mich würde einfach die Position der Kliniker zur Frage Carboplatin versus Cisplatin interessieren, auch vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Spehn und dann Herr Professor Grohé.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): In der Tat ist in der Versorgungsrealität, wie es genannt wird, Carboplatin häufiger angewandt, obwohl es einen Anhalt dafür gibt, dass Cisplatin ein Stück wirksamer ist. Die einzig relevante Metaanalyse dazu ist zehn Jahre alt. Da wurden beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom die Studien hinsichtlich Cisplatin und Carboplatin verglichen. Es kam heraus, dass ein Vorteil für Cisplatin in der Remissionsrate vorhanden war – er war signifikant –, zudem ein knapp die Signifikanz verfehlender Trend mit einem Hazard Ratio von 1,07 auch im Überleben. Danach begründet sich auch die Empfehlung, dort, wo es geht, Cisplatin einzusetzen. Cisplatin ist schwerer handelbar: Die Patienten müssen vorher hydriert werden, also ihre Kochsalzinfusion bekommen, sie müssen sie hinterher bekommen, sie brauchen eine intensivere antiemetische Therapie. Es ist also ein Stück komplexer,

und dann, wenn man nicht aufpasst, ein Stück risikoreicher, sollte aber in einer onkologischen Institution handelbar sein.

Carboplatin ist für die Patienten ein Stück bequemer – vielleicht auch für die Anwender ein Stück leichter anwendbar – und hat sich aufgrund dessen durchgesetzt. Trotzdem ist unter dem Strich der Unterschied zwischen Carboplatin und Cisplatin in der Wirkung wohl vorhanden, aber vermutlich gering bis sehr gering.

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

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Die Daten, die Herr Spehn gerade geschildert hat, beruhen auf einer Metaanalyse, die vor gut zehn Jahren abgeschlossen wurde. In diesen zehn Jahren sind unsere Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Durchschnittsalter auch zehn Jahre älter geworden. Das Durchschnittsalter liegt jetzt bei Anfang 70. In diesen zehn Jahren hatte ein Großteil dieser Patienten kardiorenale Ereignisse im Sinne von koronarer Herzerkrankung, ischämischem Insult oder weiteren Komplikationen. Das führt dazu, dass man in der Versorgungsrealität auf ein Medikament aus der Platingruppe zurückgreift, das deutlich besser verträglich ist, wenn es um kardiovaskuläre Komorbiditätsinduktion geht. Das setzt sich jetzt auch um, weshalb wir in den aktuellen Leitlinien, die hoffentlich jetzt im August erscheinen werden, für das Stadium IV eben den Standard setzen, dass Carboplatin und Cisplatin gleichgeordnet sind. Das ist der Tatsache geschuldet, dass die Komorbiditätslast der Patienten in der betreffenden Altersgruppe über 70 deutlich zugenommen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel? – Befriedigende Antwort. – Dann zum zweiten Teil der Frage Frau Dr. Tschiesner.

Frau PD Dr. Tschiesner (MSD): Frau Dr. Wieseler, ich würde zunächst auf Ihre Frage zu den immunvermittelten Nebenwirkungen eingehen, einen Schnitt machen und danach auf die Endpunkte in der Symptomatik und den Gesundheitszustand eingehen. Ist das okay?

Die immunvermittelten Nebenwirkungen haben wir meines Erachtens in diesem Kreis für Immunonkologie schon ein paarmal angesprochen. Wie Sie schon gesagt haben, hängt das Therapieprinzip der Immunonkologie, weshalb Sie auch die überzeugenden Überlebensraten sehen, aufgrund derer nach einem Jahr noch sieben von zehn Patienten leben, daran, dass diese Art der Therapie das Immunsystem, das der Tumor geblockt hat, reaktiviert. Das heißt, die Überlebensraten hängen ursächlich damit zusammen, dass das Immunsystem aktiviert wird.

Wir sehen inzwischen mit einer Kohorte von 3.194 Patienten sehr konstante Ergebnisse, nicht nur bei der heute diskutierten Erstlinientherapie in der Lunge, sondern über alle. Die Zulassungsbehörde schreibt nach gründlicher Prüfung dieses großen Datensatzes inklusive der KEYNOTE 024 hinein, dass diese immunvermittelten Nebenwirkungen insgesamt sehr gut behandelt werden können und auch früh identifiziert werden sollen. Wir haben deshalb schon mit der Erstzulassung in Rücksprache mit dem Paul-Ehrlich-Institut verschiedene Unterlagen an den Markt gebracht, die auch in Sprachen der Patienten übersetzt werden.

Mit dem Rückblick auf 2015 scheint das sehr gut zu funktionieren: Die immunvermittelten Nebenwirkungen werden früh erkannt, und sie können mit Kortison und anderen Mitteln gut behandelt werden. Die häufigste immunvermittelte Nebenwirkung, die wir sehen, ist die Schilddrüsenunterfunktion, wenn die Schilddrüse ausbrennt. Auch das lässt sich gerade im

deutschen Versorgungskontext mit der Substitution von Schilddrüsenhormonen gut behandeln.

Ein schöner Punkt gerade an dieser Studie ist, dass wir insgesamt in der KEYNOTE 024 keinen einzigen Todesfall durch immunvermittelte schwere Ereignisse haben und zudem in Summe, um das einmal auf einen Gesamtkontext zu setzen, die schweren Nebenwirkungen, die Grad-III- und IV-Nebenwirkungen, diejenigen, die den Patienten und seine Familie maßgeblich beeinträchtigen, insgesamt gegenüber der bislang üblichen platinhaltigen Chemotherapie unter der Therapie mit Pembrolizumab halbiert werden.

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

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht direkt dazu: Das hat eigentlich meine Frage nicht adressiert. Unbenommen der Tatsache, dass wir die immunvermittelten Nebenwirkungen besser verstehen, als es in den ersten Studien der Fall war, treten sie auf und sollten in die Bewertung einbezogen werden. Sie haben sie für die Teilpopulation nicht vorgelegt, weder in Ihrem Dossier noch, nachdem wir das in der Bewertung bemängelt haben, in Ihrer jetzigen Stellungnahme. Das heißt, für die Teilpopulation der Patienten, die gemäß Arzneimittelrichtlinie behandelt werden, haben wir die Information nicht. Das war mein Punkt. Es ist mir nicht nachvollziehbar, warum Sie diese Daten nicht vorgelegt haben. Unbenommen allen Wissens über diese Nebenwirkungen sollten sie natürlich in die Bewertung dieses Präparates eingehen, weil sie in der Studie aufgetreten sind. Ich sehe, die Studie ist für den Datenschnitt, den wir haben, von September 2014 bis Mai 2016 durchgeführt worden. Die Nebenwirkungen, die da aufgetreten sind, sind also teilweise auch schon unter den neuen Gegenmaßnahmen aufgetreten. Das heißt, es ist einfach eine relevante Information, die uns hier für die Teilpopulation nicht vorliegt.

Frau Dr. Steck (MSD): Frau Wieseler, ich würde darauf gerne kurz antworten. Wir sehen ja nicht diese Teilpopulation alleinig als relevant für die Nutzenbewertung, sondern unsere gesamte Studienpopulation. Das ist auch der Grund, weshalb wir im Dossier diese Daten nicht präsentiert haben. Wir haben die Daten für die gesamte Studienpopulation präsentiert, und die Teilpopulation, die Sie auch berücksichtigt haben, diejenigen Patienten, die nach Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie belegt dargestellt wurden, sind 70 Prozent der Patienten. Das heißt, die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die für die gesamte Studienpopulation dargestellt wurden, sind ja auch Teil der Teilpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Ich meine, die Stellungnahme hier dient ja gerade dazu, dass Sie auf die IQWiG-Nutzenbewertung reagieren können. Wenn das eine relevante Population ist, die das IQWiG gesehen hat, dann haben Sie drei Wochen Zeit, die Daten hierzu nachzureichen. Ich nehme jetzt also mit, dass Sie nicht bereit wären, uns diese Daten zu übermitteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Derzeit ist für die betreffende Teilpopulation diese Datenmenge tatsächlich nicht vorhanden. Wir haben ja die gesamte Datenmenge abgeliefert. Wir können es jetzt nicht in die Teilpopulation, die das IQWiG interessiert, und den Rest der Patienten aufsplitten. Das ist derzeit nicht vorhanden, nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler noch einmal, dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wieseler: Die anderen Daten für die Teilpopulation liegen vor. Es fehlen eben die Auswertungen für die spezifischen unerwünschten Ereignisse und für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Wenzel-Seifert und Frau Bickel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich hatte jetzt eigentlich eine Frage an die AkdÄ stellen wollen. – Sie hatten sich in Ihrer Stellungnahme auch dafür ausgesprochen, die Gesamtpopulation zu betrachten. Vielleicht könnten Sie das noch einmal aus Ihrer Sicht erläutern.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Gerne. Wir hatten das diskutiert. Wir sehen es genauso wie das IQWiG, dass ein Anteil von 68 Prozent Carboplatinpatienten für dieses Kollektiv – medianes Alter 64 Jahre, ECOG 0 oder ECOG 1 – ein Stück zu hoch ist. Es ist ja auch angesprochen worden, dass ein Teil der Patienten durchaus Cisplatin hätte bekommen können. Aber wir meinen trotzdem, dass man das Ganze auf dem Boden des Gesamtkollektivs bewerten sollte, weil das andere, die Befragung, ja eine Post-hoc-Analyse ist, die in methodischer Hinsicht die Unsicherheit nicht verkleinern dürfte, und weil auch in der relevanten Teilpopulation ein fast identisches Ergebnis im Gesamtüberleben mit einem Hazard Ratio ebenfalls um 0,60 herauskommt. Von daher halten wir es für methodisch sauberer, dann doch mit den Einschränkungen „zu wenig Cisplatinpatienten“ das Gesamtkollektiv der Bewertung zugrunde zu legen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Herr Mayer und dann Frau Wieseler. – Hatten Sie noch eine Frage, oder geht das direkt dazu? – Dann stellen Sie Ihre Frage direkt dazu.

Frau Dr. Wieseler: Es ist sicherlich ein Punkt, der zu diskutieren ist, wie man insgesamt dann mit der Bewertung umgeht; das ist auch genau das, was hier im Ausschuss im Anschluss an die jetzige Anhörung passieren soll. Der Punkt ist nur: Die Informationen zu der Teilpopulation, die insgesamt eine relevante Fragestellung in dieser Bewertung betreffen, liegen nicht vollständig vor, weil die Angaben zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen und zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen auch nach der Stellungnahme nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Herr Mayer.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mir ist nicht ganz klar, warum Sie für bestimmte Endpunkte diese Selektion machen können, für diese Endpunkte wiederum nicht. Könnten Sie noch einmal erläutern, warum das nicht ging?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Steck, bitte.

Frau Dr. Steck (MSD): Wir haben uns beim Dossier dazu entschieden, Zusatznutzen auf Basis der gesamten Studienpopulation abzuleiten und diejenige Teilpopulation, die ein wenig den Zulassungsstatus oder die Arzneimittelrichtlinie abbildet, in Form einer Subgruppenanalyse zu analysieren. Dadurch liegen für die Subgruppe nur die Auswertungen für die übergeordneten primären Endpunkte und eben keine detaillierteren Auswertungen vor. Dennoch ist zu betonen, dass wir bei dieser Subgruppenauswertung einmal die Population betrachten, die

vielleicht den formalen Kriterien hier gerecht wird, und zudem die andere Population; hierbei sehen wir keine Interaktionen. Das heißt, wir sehen bei diesen Populationen keinen signifikanten Interaktionstest. Auch aus diesem Grund sehen wir die gesamte Population für die Ableitung des Zusatznutzens als relevant. – Hat das Ihre Frage beantwortet? – Okay.

Frau Dr. Wieseler: Nein.

Frau Dr. Steck (MSD): Ich kann es auch noch einmal anders probieren. – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ja, ich würde da gerne nachhaken; denn das wäre meine Frage gewesen. Sie ist jetzt schon mehrfach gestellt worden: Warum können Sie bestimmte Endpunkte für diese Population auswerten und tun es nicht? Also, wir machen schon über 250 oder 300 Bewertungen, und dabei ist es mir noch nie passiert, dass das nicht gehen sollte. Das ist unter biometrischem Aspekt bei einer prästratifizierten Subgruppe nicht nachvollziehbar. Das ist nichts, was man jetzt irgendwie post hoc machte – da würde ich Herrn Spehn widersprechen –, sondern es ist stratifiziert. Damit ist es eigentlich vorzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Natürlich geht es. Nur müssen wir auch immer sämtliche Analysen irgendwie anfragen, und zwar speziell immer für die Dossiererstellung. Ich weiß nicht, wie viele Tausende von Analysen wir da anzufragen haben. Man muss sich dann irgendwann auch einmal entscheiden, welche Analysen wir nun vorlegen und welche wir nicht anfragen lassen.

Natürlich könnte man sagen, man kann das in den drei Wochen nachholen. Tatsächlich ist es aber so, dass unsere Biostatistikgruppe so unter der Arbeitslast steckt, dass wir dort nicht noch einmal alles nachhaken können. Es ist so, dass uns die Daten derzeit nicht vorliegen, weil wir auch, wie Frau Steck eben schon ausgeführt hat, Interaktionstests gemacht haben und wir die gesamte Patientenpopulation als die relevante ansehen. Sie haben alle Informationen zur Gesamtpopulation vorliegen – sie haben wir vorgelegt –, und in der Bewertung ist die Gesamtstudie letztendlich auch in die Bewertung einzubeziehen. Natürlich kann man noch Zehntausend Subpopulationen machen; das machen wir ja auch alles. Aber irgendwann ist dann die Grenze dessen erreicht, was wir in dieser Zeit an Analysen machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage. – Dann Herr Müller.

Herr Dr. Mayer: Zehntausend Subgruppenanalysen wurden hier gar nicht angefragt, keine präspezifizierte Subgruppe, sondern ein Endpunkt, der meines Erachtens patientenrelevant ist, immunvermittelte Nebenwirkungen. Mir ist nicht so ganz klar, warum dies für Sie nicht zumindest mittlere bis obere Priorität hätte sein können. Viele andere zehntausend Subgruppen lösen nicht wirklich – – Mir ist schleierhaft, warum Sie die Wertigkeit dieser Nebenwirkung so weit unten ansiedeln. Auch wenn Sie aus Ihrer Sicht die Gesamtauswertung als relevant ansehen, wollte das IQWiG diese Daten haben. Orientiert an den Arzneimittelrichtlinien – wir sind in Deutschland –, ist es zumindest eine relevante Subpopulation; ob sie der G-BA später als maßgebliche Gruppe heranzieht, ist ja erst einmal dahingestellt. Aber wenn der G-BA diese Daten nicht hat, dann weiß er gar nichts dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller ergänzend.

Herr Müller: Meines Erachtens ist das insofern schade, weil genau diese Nebenwirkungskategorie eine hohe Aufmerksamkeit genießt. Es gibt Veröffentlichungen dazu, auch von den Bundesoberbehörden. Vielleicht rekapitulieren Sie noch einmal, wie die Ergebnisse in dieser spezifischen Nebenwirkungskategorie in der Gesamtpopulation sind. Ich bitte die Fachgesellschaften darum, noch einmal darzustellen, wie sie diese Art der Nebenwirkung für die Patienten einschätzen. Wir haben Überlebenszeiten, die sich in beiden Armen doch deutlich über 50 Monate bewegen, sodass ich auch davon ausgehe, dass dies für die Patienten sehr relevant ist. Deswegen legen wir ja auch so großen Wert darauf. Deswegen bitte ich Sie, auf die Frage einzugehen, wie die Ergebnisse in der Gesamtpopulation in genau dieser spezifischen Nebenwirkungskategorie sind, und die Vertreter der Medizin, noch einmal darzutun, wie sie das einschätzen.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielleicht ganz kurz, Herr Müller: Die Gesamtpopulation liegt ja vor. Folgendes können wir machen: Wir können diese Teilpopulation, die Nebenwirkungen, noch einmal anfragen und nachreichen. Das können wir machen, wenn das hilfreich ist.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Dem würde ich mich auch anschließen. Das wäre, glaube ich, ein gutes Angebot.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, dasselbe: Die Zahlen können wir brauchen, vor allen Dingen für die späten Nebenwirkungen, die zum Teil eben auch gravierend sein können. Das heißt, auch wir halten es für wünschenswert, dass wir sie erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Zahlen brauchen wir binnen einer Woche, damit wir die Informationen verwenden können.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Wir werden sie innerhalb einer Woche nachreichen.

Herr Müller: Ich würde gern von den Medizinern noch einmal den Stellenwert dieser Nebenwirkungen für die Patienten erfahren.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Sicherlich sind wir in diesem Bereich der immunonkologischen Therapie, insbesondere in der Erstlinie, noch mitten in einer Lernkurve; insofern sind solche Datensätze von zentraler Bedeutung, wie Herr Spehn schon ausgeführt hat. Wir wissen wenig über Spätwirkungen, wie Frau Tschiesner gesagt hat. Es gibt bestimmte zentrale Organe wie die Schilddrüse, die besonders anfällig sind. Bei dieser sehr wichtigen Studie wäre es sicherlich wünschenswert, dass wir Datensätze generieren können, die dazu dienen, Patientensicherheit und vor allen Dingen auch Nebenwirkungsprofile besser zu erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. – Herr Spehn noch einmal.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich möchte das Gesagte noch ergänzen. Als wesentliche Nebenwirkung wurde von Ihnen die Schilddrüsenunterfunktion angesprochen. In der Tat ist das natürlich mit einer Tabletteneinnahme ohne große Probleme zu behandeln. Die späten immuno-

logischen Nebenwirkungen, um die es uns geht, können auch früher auftreten, und sie sind eben zum Teil letal. Das sind mittlerweile Myokarditiden, also Herzmuskelentzündungen – ich meine, da sind schon zwölf Fälle unter PD-L1-gerichteter Therapie berichtet –, es sind die Pneumonitiden, die auch eine gewisse Letalität haben, und es sind die Cholitiden. Das heißt, dass einige doch seltene, aber dann eben sehr schwere Nebenwirkungen auftreten können. Dafür brauchen wir eigentlich ein Register.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Tschiesner.

Frau PD Dr. Tschiesner (MSD): Kurz zu Herrn Spehn: Wir wissen, welche schweren immunologischen Nebenwirkungen in dieser Studie, über die wir uns heute unterhalten, aufgetreten sind. Ich kann Ihnen sagen, dass zum Beispiel die Myokarditis nicht unter den schweren Nebenwirkungen enthalten war und dass bei den schweren Pneumonitiden von einer Fallzahl von n=4 die Rede ist. Wir sprechen also hier in dieser Studie wirklich über außerordentlich kleine Fallzahlen. Ich weiß nicht, wie viel Erkenntnisgewinn es tatsächlich bringt, davon noch eine Subpopulation zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Paulides.

Herr Dr. Paulides (AkdÄ): Ich wollte dazu nur noch einmal Folgendes sagen: Sie haben aber relativ kurze Beobachtungszeiträume und auch eine Operationalisierung, die nicht das gesamte Ausmaß der Nebenwirkungen zeigt, nämlich Zeit bis zum ersten Auftreten. Wir haben hier schon mehrfach diskutiert, dass dies aus klinischer Sicht nicht die beste Operationalisierung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel und dann Frau Wieseler.

Frau Bickel: Das ist auch noch einmal eine Frage an die Kliniker: Wann treten die genannten Nebenwirkungen wie Herzmuskelentzündung, Pneumitiden etc. denn auf? Treten sie erst später auf, oder hätten sie auch gut im Bereich der Studienlaufzeit auftreten können?

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Man muss ganz klar Folgendes sagen: Es gibt zwei verschiedene Entitäten, die relativ interessante Verlaufskurven haben; sie sind über alle immunonkologischen Therapeutika sehr gut abgebildet. Es gibt also bestimmte Fälle, die früh auftreten können, dann gibt es einen Gipfel nach vier bis sechs Wochen; es gibt welche, die direkt auftreten können, und es gibt welche, die spät auftreten.

Die Myokarditis, auch diejenige, die wir in unserem Haus gesehen und auch erstbeschrieben haben, tritt relativ mit einer Verzögerung auf und ist – – Da geht es einfach auch darum, ob wir in der Lage sind, Patientensicherheit zu erzeugen, indem wir in der ambulanten Verordnung dieser Medikamente darauf hinweisen, also die Langzeitverläufe darstellen. Das muss man sagen, auch für die KEYNOTE 024, die aufgrund der sehr guten Signifikanz einen relativ frühen Datenschnitt hat; auch sie braucht Sicherheit, indem sie einfach Langzeitverläufe dokumentiert. Es ist sicherlich ein Klasseneffekt, der unterschiedlich stark auftreten kann. Aber dies den verabreichenden Kollegen bewusst zu machen, ist von ganz zentraler Bedeutung.

Sicherlich gibt es auch große ethnische Unterschiede: Pneumonitis ist im mitteleuropäischen Bereich deutlich seltener als im ostasiatischen, während Myokarditis eher in Kaukasien auftritt; auch das müssen wir lernen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht noch ganz kurz: Die Daten für die Gesamtpopulation zeigen da große Effekte, was einfach in der Natur der Sache liegt, da die Komparatortherapien diesen Typ von unerwünschten Ereignissen eben nicht auslösen. Wir haben bei den immunvermittelten UEs ein Hazard Ratio von 7, bei immunvermittelten schwerwiegenden UEs eines von 18 und bei Grad-III-UEs eines von 15. Das sind also große Effekte, und insofern muss ich schon sagen: Wenn Sie in der Teilpopulation alle Endpunkte vorlegen, die den Vorteil Ihres Präparates zeigen, und dann ausgerechnet diejenigen Auswertungen fehlen, die diesen Nachteil zeigen, dann empfinde ich das als verstörend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann etwas gegen die Verstörung von Frau Wieseler tun? – Wir haben es jetzt mehrfach probiert. – Frau Tschiesner, probieren Sie es noch einmal.

Frau PD Dr. Tschiesner (MSD): Frau Wieseler, Sie hatten eingangs noch einen dritten Themenkomplex angesprochen, in Bezug auf den ich beauftragt war zu antworten. Ich würde jetzt gern noch einmal zu Ihrer Frage zur Endpunktesymptomatik und zum Gesundheitszustand Stellung nehmen, dazu, inwieweit sie als schwerwiegend anzusehen sind.

Das Erste ist: Sie hatten als Kriterium die CTCAE-Beurteilung angeführt. Die CTCAE-Kriterien werden von dem behandelnden Studienarzt ausgefüllt. Wir sprechen hier aber von patientenbezogenen Endpunkten. Wie viele Studien zeigen, gibt es einen Unterschied in der Wahrnehmung dessen, was der Patient wahrnimmt, und desjenigen, was der Arzt wahrnimmt. Von daher würden wir dafür plädieren, den Schwerpunkt der Argumentation auf die Patientensicht zu legen.

Lassen Sie mich kurz die Endpunkte beschreiben, um die es da geht. Das ist allen voran die Atemnot. Ich glaube, jeder hier im Raum, der schon einmal einen schweren Asthmaanfall oder einen Schwimmunfall gesehen hat, weiß, wie lebensbedrohlich, wie existenziell bedrohlich ein derart akutes schweres Luftnotgefühl ist. Das ist sehr patientenrelevant.

Der zweite Punkt ist: Eine Nebenwirkung der Chemotherapie, die durch Immunonkologie vermieden wird, ist die Mukositis. Das heißt, wenn die Schleimhäute im Mund rot werden, sie schmerzen, sie zerstört werden, wenn sich Hautteile in Fetzen ablösen, dann ist das etwas, was den Patienten sehr wehtut. Sie merken es bei jedem Schluck Wasser, bei jedem Trinken, bei jedem Bissen, den sie essen wollen. Das hat einen wahnsinnigen Einfluss auf die Patienten. Ich habe selber vor vielen Jahren in einer Klinik in der Tumornachsorgesprechstunde Patienten und ihre Angehörigen gesehen, die sagten: Wir wissen nicht, ob wir diese Therapie überhaupt gemacht hätten, wenn wir das gewusst hätten. Also, aus Patientensicht würde ich auch den zweiten Punkt als unbedingt schwerwiegend sehen.

Der dritte Punkt ist die periphere Polyneuropathie, auch durch Chemotherapie verursacht, etwas, bei dem wir statistisch zeigen, dass es durch die Immunonkologie deutlich weniger auftritt. Polyneuropathie ist nicht nur das Kribbeln und die Taubheit in Händen und Füßen; vielmehr hat dies auch unmittelbaren Einfluss auf das tägliche Leben: beim Anziehen, beim Öffnen einer Flasche, beim Zuknöpfen eines Hemdes. Das ist etwas mit direktem Einfluss auf die Patienten, etwas, worunter sie jeden Tag leiden. Deshalb plädieren wir dafür, dies durchaus als schwerwiegende Nebenwirkungen aus Patientensicht darzustellen.

Frau Dr. Wieseler: Die Dinge, die Sie geschildert haben, sehe ich eigentlich in dem CTCAE-System abgebildet. Ich glaube nicht, dass ein Arzt, der einen Patienten vor sich hat, dem die Mundschleimhäute abfallen, das als CTCAE Grad 1 spezifizieren würde. Gerade die CTCAE-Klassifizierung geht in den Stufen, die sie beschreibt, sehr wohl auf den Einfluss der Ausprägung des UEs auf den Patientenalltag ein. Ich glaube auch nicht, dass ein Arzt, der eine Beschreibung des Patienten bekommt, dass eine Luftnot besteht, die existenzielle Ängste auslöst, dies als CTCAE Grad 1 definieren würde. Das heißt, ich halte diese Klassifizierung hier für aussagekräftig. Die Daten in Ihrer Studie zeigen einfach, dass das nur in sehr wenigen Fällen diese schweren Ausprägungen erreicht.

Wenn Sie die Einstufung nicht akzeptieren wollen und da mehr Patientenurteil hineinbringen wollen –mittlerweile gibt es Patientenskalen, um so etwas im Verlauf der Studie zu bewerten, und es ist auch ein Patientenrating entwickelt worden –, dann schlage ich vor, dass Sie dies in Ihren zukünftigen Studien zusätzlich erheben, sodass wir dann Daten haben, wie die entsprechenden Symptome unter einer bestimmten Therapie in der betreffenden Studie ausgeprägt sind, und nicht darüber diskutieren müssen, was wir annehmen, wie stark diese Symptome ausgeprägt sind.

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

Frau PD Dr. Tschiesner (MSD): Es gibt in der Lebensqualitätsforschung mehrfach Anhaltspunkte dafür, dass diese CTCAE, die nun einmal aus Arztsicht ausgefüllt worden sind, oftmals erheblich von dem abweichen, was die Patienten nehmen. Eine Luftnot, die vor zwei Tagen schwerwiegend aufgetreten ist, wird oft in der Sprechstunde beim Arzt, in der Tumornachsorgesprechstunde, so nicht berichtet. Aber vielleicht darf ich das an die Fachgesellschaften weitergeben, die vielleicht ihre Einschätzung dazu einbringen, wie die Symptome und schwerwiegenden Nebenwirkungen hier in diesem Fall einzuschätzen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Bitte schön, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Luftnot ist eines der gravierendsten Probleme bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Bronchialkarzinom. Sie ist eben erkrankungsbedingt anders zu werten als eine vorübergehende oder meist vorübergehende Nebenwirkung einer Chemotherapie. Sie ist mit Recht an erster Stelle bei der Morbidität und bei den Krankheitssymptomen gebracht worden. Allerdings fiel auf, dass die anderen Parameter zur Krankheitssymptomatik keinen signifikanten Vorteil zeigten. Das waren Bluthusten, Husten generell und Schmerzen. Das blieb unbeeinflusst. Die anderen Parameter dieser Skalen waren Toxizitätsparameter: die Obstipation, auch aufgrund der Begleitmedikation der Chemotherapie, die durch Chemotherapie bedingte Polyneuropathie, und Mukositis, die Sie genannt haben. Das sind Toxizitäten, die allerdings hier wirklich deutlich unterschiedlich waren und wahrscheinlich auch mit dazu beigetragen haben, dass die Lebensqualitätsanalysen einen Vorteil für Pembrolizumab gezeigt haben.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte noch eine andere Frage zu der PD-L1-Grenze von 50 Prozent stellen. Das ist aus unserer Sicht ein relativ willkürlicher Wert; vielleicht können Sie das anders darstellen. Wie kommt es zu diesem Wert, zu dieser Grenze, und was macht

man mit den Patienten, die einen Wert von 49 oder 45 oder so haben? Würden sie da nicht ansprechen? Warum wurden diejenigen nicht untersucht? Wie kam es dazu?

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Das Thema, das Sie ansprechen, ist ein ganz wichtiges Thema. Es geht um Folgendes. Wir nehmen in der Lernkurve, die auch wir hatten, einfach an, das PD-L1-Expression durchaus von zentraler Bedeutung für das Ansprechen auf die entsprechende immunonkologische Therapie ist. Wenn wir prospektive Daten aus dem deutschsprachigen Raum sehen, dann zeigt sich, dass ein Drittel der Patienten über 50 Prozent hat, fast keiner in dem Bereich 48 bis 52 Prozent liegt, sondern ein Drittel einen Wert deutlich unter 50 Prozent aufweist, und ein Drittel keine Expression hat. So verteilt sich das in drei Entitäten.

Grundsätzlich muss man dazu sagen, dass das Hauptproblem zurzeit nicht die Expressionstatsache ist, sondern die qualitätsgesicherte und durch Goldstandards gesicherte Überprüfung des Antikörpers, der heutzutage mit verschiedenen Möglichkeiten getestet wird. Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie hat ein Qualitätssicherungsprogramm entwickelt, um sicherzustellen, dass die Expression auch die wahrhaftige Expression ist, mit einem entsprechenden Zertifikat. Das ist so ähnlich zu sehen wie HER2 bei Neuexpression, die vor Einführung eines Standards bei Mammakarzinom ungefähr bei 30 Prozent lag. Seit dieser Standard genutzt wird, liegt sie deutlich niedriger. Ich glaube, das ist das Wichtigste: der richtige Antikörper mit einem qualitätsgesicherten Muster in einem zertifizierten pathologischen Institut. Dann findet sich die Expression bei deutlich über 50 Prozent, und diese Zwischengrauwerte, die wir auch befürchtet haben, sind laut der zertifizierten pathologischen Institute nicht gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. –Weitere Fragen? – Keine. Die Patientenzahlen haben wir angesprochen, okay. – Dann brauchen wir binnen einer Woche, wenn es Ihnen möglich ist, die Feindifferenzierung, die Aufsplittung zu den Immunnebenwirkungen. – Ansonsten kann ich Ihnen das Wort zur Zusammenfassung geben. – Bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die wiederum sehr interessante Diskussion, die wir gehabt haben. Auf zwei Punkte will ich noch einmal ganz kurz eingehen.

Das eine ist: Wir werden die Daten zu den immunvermittelten Nebenwirkungen in der Teilpopulation innerhalb einer Woche nachreichen. Ich betone jedoch noch einmal, dass die Gesamtzahlen ja vorhanden sind. Es ist nicht so, als ob sie von uns irgendwie versteckt wurden. Wir haben keinen Todesfall wegen immunvermittelter Nebenwirkungen in der Studie, und wir haben 9,7 Prozent der Fälle in Grad 3 bis 5. Selbst wenn Sie sie alle in die Teilpopulation packten, wäre das meines Erachtens kein Grund, verstört zu sein. Insofern sind die Daten ja da; es ist nur nicht klar, in welcher Teilpopulation was auftritt. Aber für die gesamte Population sind die Daten vorhanden.

Das andere, worauf ich noch einmal kurz eingehen möchte, ist die Verwendung von Carboplatin, weil wir auch der Ansicht sind, dass die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung zu betrachten ist. Wir haben heute gehört: Es ist Versorgungsrealität. Es gibt gute Gründe, warum man Carboplatin vielleicht sogar als Praxisstandard oder Therapiestandard in der Praxis verwendet: Es sind eben ältere Patienten, die Cisplatin nicht vertragen. Wenn man das aufgrund dessen dann als Therapiestandard in seiner Praxis hernimmt, dann ist das meines Erachtens trotzdem ein Grund, den man berücksichtigen sollte. Insofern sehen wir die Gesamtpopulation als relevant an, wozu Sie dann auch alle Informationen haben. Aber

nichtsdestotrotz werden wir sie innerhalb einer Woche nachreichen, sodass Sie auch sehen, wie die Aufteilung in den beiden Teilpopulationen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Zusage. – Keine Anmerkungen? – Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle schließen. – Danke, dass Sie da waren und Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt entsprechend im Nachgang zu bewerten haben.

Schluss der Anhörung: 10.52 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2016-B-203-z Pembrolizumab

Stand: Dezember 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Pembrolizumab **[zur Behandlung von Chemotherapie-naiven Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC]**	
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.	*Strahlentherapie*
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:** • Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 **Richtlinien:** Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 8. Juni 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
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. (Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat; Mai 2016)
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat; Februar 2016)
Etoposid L01CB01 (generisch)	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 (Etopophos® 100 mg/1000 mg; September 2015)
Gemcitabin L01BC05 (generisch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat; März 2015)
Ifosfamid	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome:

L01AA06 (Holoxan®)	Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. (Holoxan®; Januar 2015)
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: […] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom […]. (Mitomycin Teva® 1 mg/ml; Februar 2016)
Paclitaxel L01CD01 (generisch)	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat; März 2016)
Paclitaxel Nanopartikel 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. (Abraxane® 5 mg/ml; Juli 2015)
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®; Februar 2016)
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat; Juni 2014)
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, non small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; (Giotrif®; Oktober 2016)

Erlotinib L01XE03 (Tarceva®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Beim Verschreiben von Tarceva 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. (Tarceva®; Januar 2016)
Gefitinib L01XE02 (Iressa®)	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK. (Iressa® 250 mg; September 2014)
Osimertinib L01XE35 (Tagrisso®)	Tagrisso ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). (Tagrisso®; März 2016)
Ceritinib L01XE28 (Zykadia®)	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. (Zykadia®; August 2016)
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). (Xalkori®; August 2016)
Antikörper:	
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet. (Avastin®; Juni 2016)

Necitumumab L01XC22 (Portrazza®)	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. (Portrazza®; Februar 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Systematische Recherche: 1

Indikation: 2

G-BA Beschlüsse 5

Cochrane Reviews 9

Systematische Reviews 12

Leitlinien 104

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 159

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 160

Literatur 162

Anlage 168

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 am 06.12.2016 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 976 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 59 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung von Chemotherapie-naiven Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC.

Abkürzungen:

ACCP	American College of Chest Physicians
ADK	adenocarcinoma
AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
Afl	aflibercept
AIOT	Italian Associatlon of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
ANITA	*Adjuvant* 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
CBDCA	carboplatin
CCT	controlled clinical trial
CDDP	cisplatin
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
Cet	cetuximab
CG	clinical gudeline
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 Kresgesellschaft
DC	Docetaxel
DOC	Docetaxel
DP	docetaxel + cisplatin
DSG	Disease Site Group
fNECOG	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 Mutatation)
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

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 – Afatinib	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** − Gefitinib oder Erlotinib *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) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:** a) PatientengruppemitEGFR-MutationDel19: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. b) PatientengruppemitEGFR-MutationL858R: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** − Gefitinib oder Erlotinib *oder* − alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** − Gefitinib oder Erlotinib *oder* − Docetaxel oder Pemetrexed **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

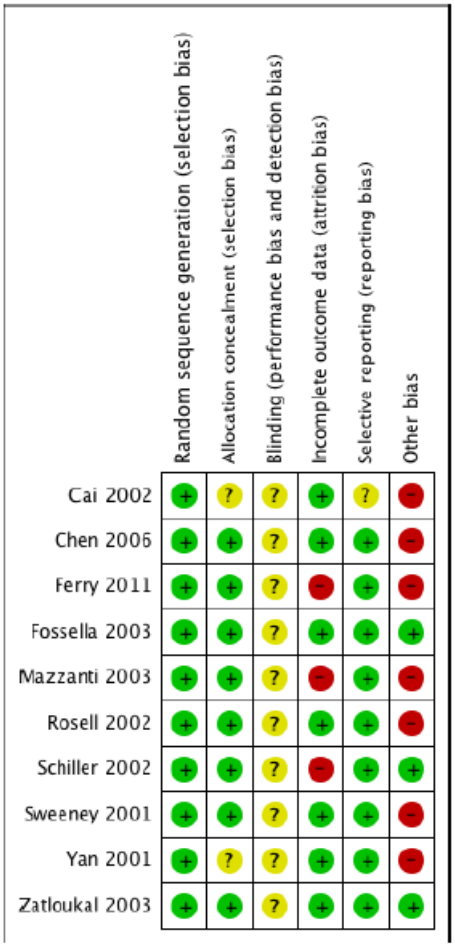
	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [20]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib	**Zugelassenes Anwendungsgebiet [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. 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Docetaxel oder Pemetrexed **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Best-Supportive-Care **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive- Care:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
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 – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)	**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 (*non small cell lung cancer*, NSCLC). **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: − 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) Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: − alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed *oder* Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:** Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA 2016 [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 – Osimertinib	**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Februar 2016):** TAGRISSO 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). 1) PatientennachVorbehandlungmiteinemEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** 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) *oder gegebenenfalls* Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie. b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [16]. 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	**Teil A:** 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 1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1 a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie b) Behandlungsziel: palliativ c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen: − Cisplatin − Docetaxel − Erlotinib − Etoposid − Gemcitabin − Ifosfamid − Mitomycin − Paclitaxel − Pemetrexed − Vindesin

	− Vinorelbin 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) e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten: − Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen − Monotherapie […]

de Castria TB et al., 2013 [11]. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer	**1. Fragestellung** 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.
	2. Methodik **Population:** people with advanced NSCLC **Interventionen und Komparatoren:** regimens with cisplatin or carboplatin in combination with a third-generation drug (i.e. docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan) • 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. We included trials comparing these compounds for any number of cycles or treatment schedules. **Endpunkte:** <u>Primär</u>: • Overall survival • One-year survival rate • QoL • Drug toxicities (according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v2.0) <u>Sekundär</u>: Objective response rate, classified according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Eisenhauer 2009). **Suchzeitraum:** 1966 bis 03/2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 10 (5017), nur RCTs **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias' tool

3. Ergebnisdarstellung



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%).

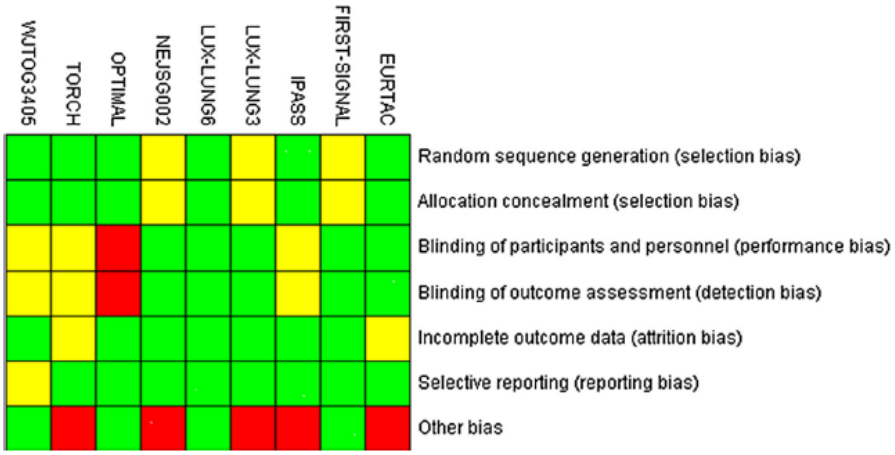
ORR: Cisplatin had higher response rates when we performed an overall analysis (RR 0.88; 95% CI 0.79 to 0.99, I^2 = 3%), but trials using paclitaxel or gemcitabine plus a platin in both arms had equivalent response rates (paclitaxel: RR 0.89; 95% CI 0.74 to 1.07, I^2 = 0%; gemcitabine: RR 0.92; 95% CI 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, I2 = 53%) and carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.00; 95% CI 1.37 to 2.91, I2 = 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, I2 = 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, I2 = 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 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.

Systematische Reviews

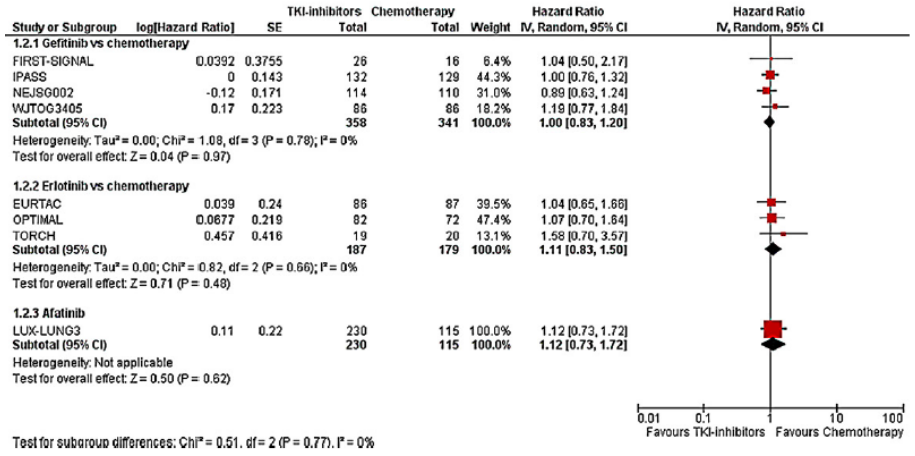
Haspinger ER et al., 2015 [22]. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematicreview and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs)versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFRmutations	1. Fragestellung Three EGFR tyrosine kinase inhibitors 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.
	2. Methodik **Population:** patients of any age and race, with histologicallyproven NSCLC harboring an activating EGFR-mutation **Intervention/Komparator**: First line EGFR-TKI compared with standard chemother-apy (platinum-based doublet, at any dosage or number ofcycles), generally considered of similar clinical efficacy **Endpunkte**: Primary: PFS; Secondary: PFS in exon 19 deletion, PFSin L858R mutation, OS, ORR (complete and/or partialand/or stable assessed using RECIST criteria) and treat-ment related toxic events assessed with the NCI CT Criteria **Suchzeitraum**: PubMed, Cancer-Lit, Embase-databases and Cochrane-Library were searched for RCTs up to June 2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 9 RCTs which involved globally 1774 EGFR-mutated patients **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien:  **Study characteristics**

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 Rosell, 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

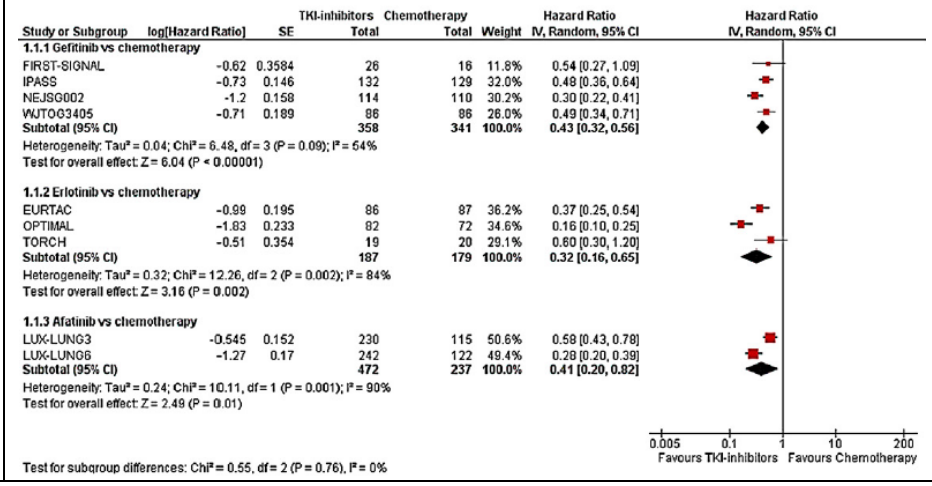
[a] Patients who have been treated with crossover from chemotherapy to TKI in second-line.

Direct comparisons

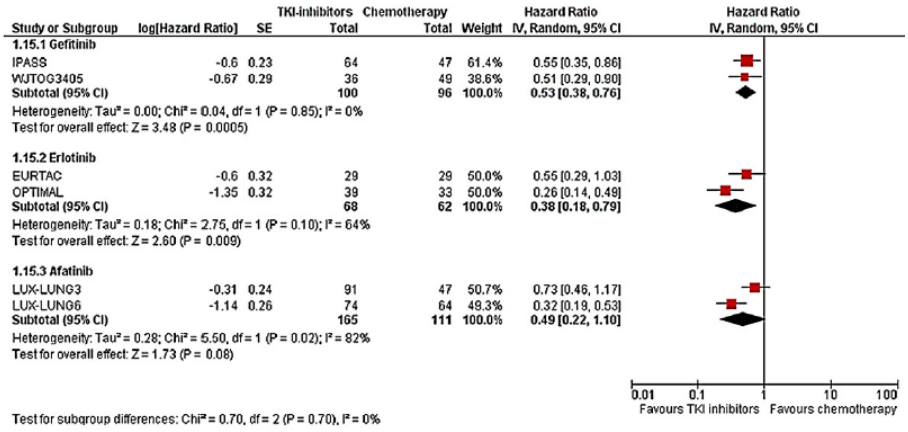
Overall survival



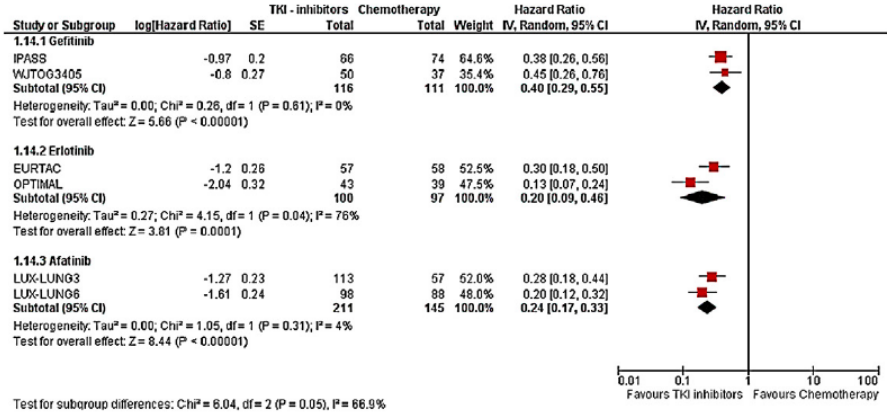
Progressions-free survival



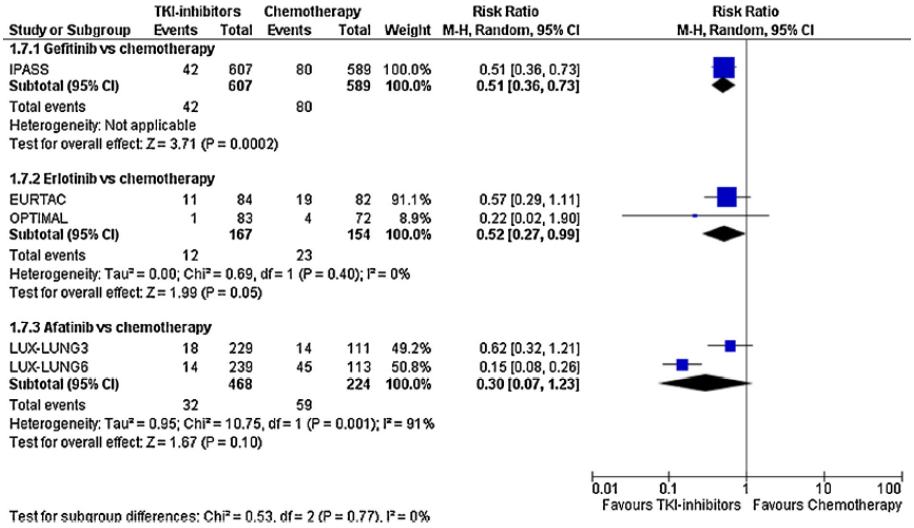
Exon 21



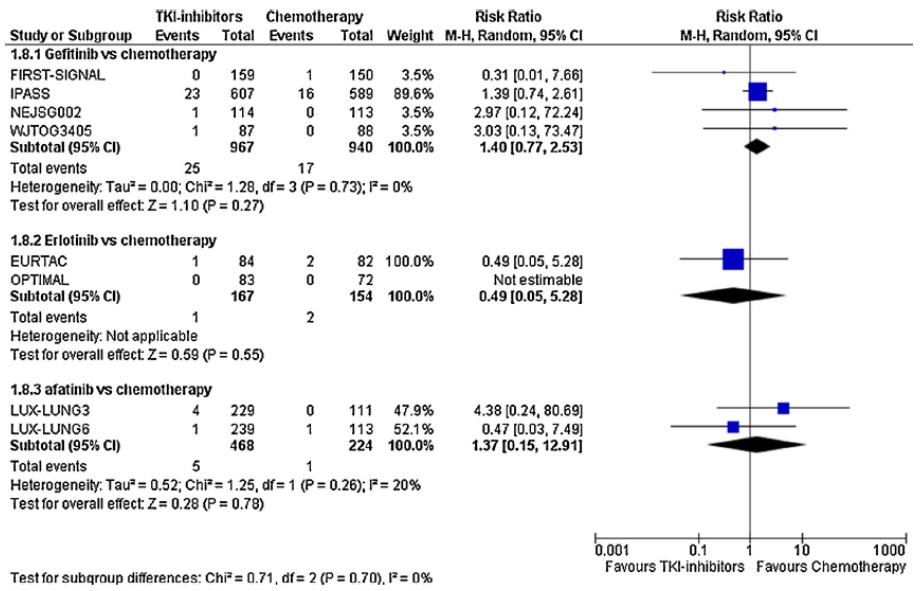
Exon 19



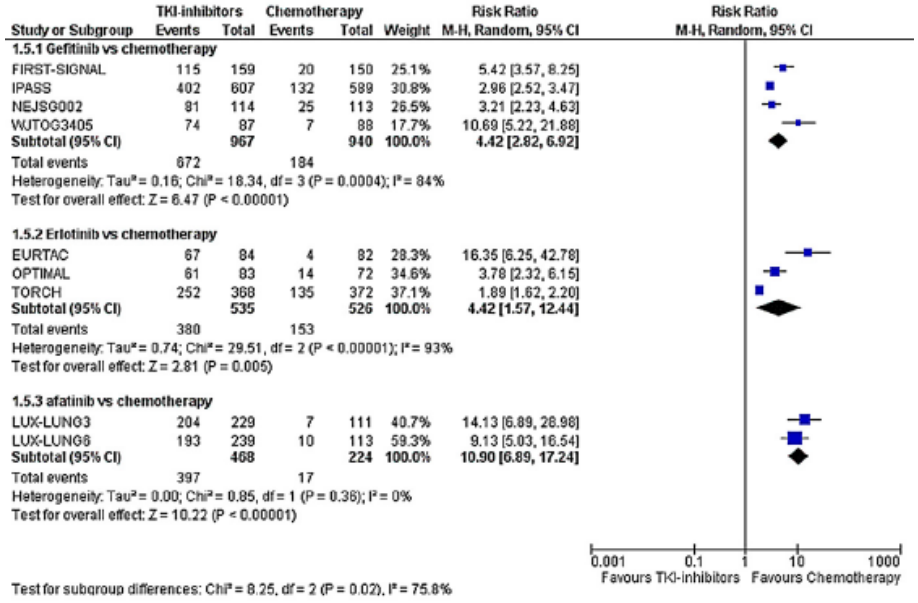
Treatment discontinuation



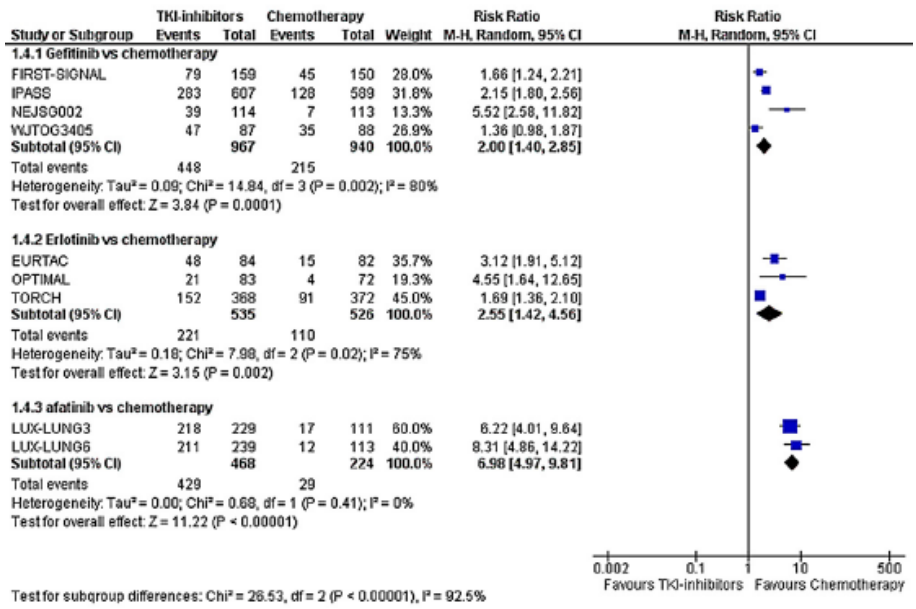
Treatment-related deaths



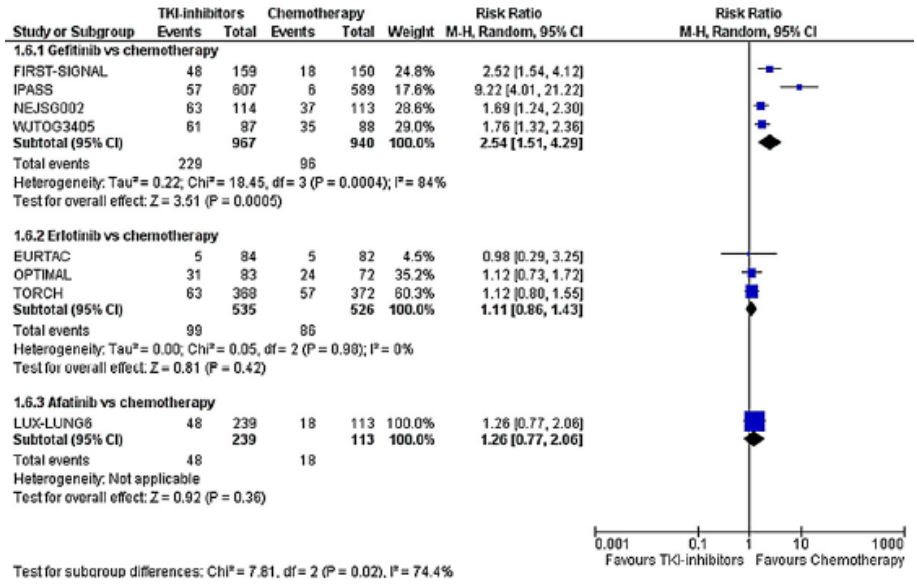
Skin toxicity



Diarrhea

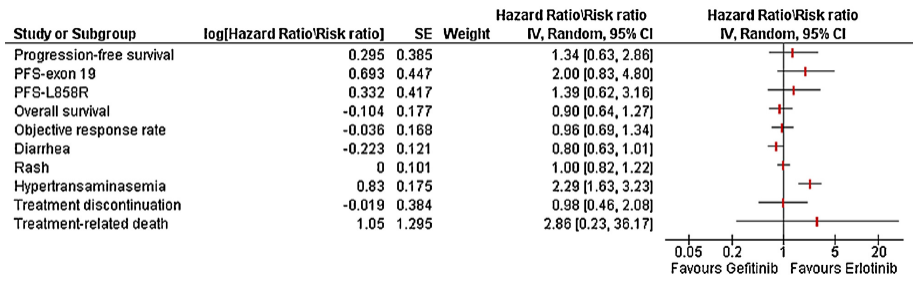


Hypertransaminasemia

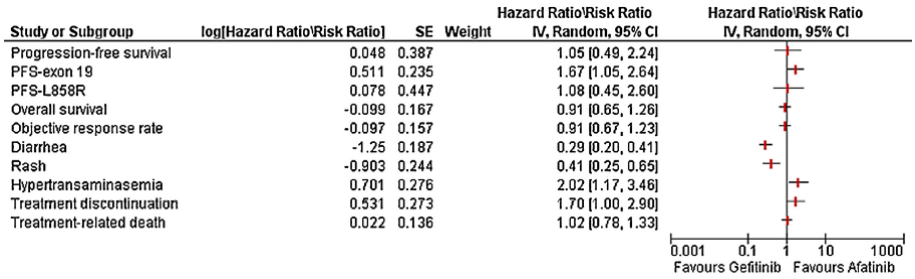
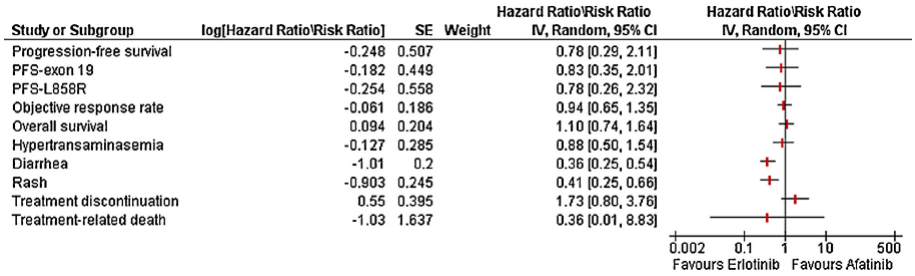


Indirect comparisons

gefitinib versus erlotinib



gefitinib versus afatinib

	 erlotinib versus afatinib 
	4. Fazit der Autoren: In conclusion, also after this attempt we are unable to select a drug up-front based on clinical evidence. Further-more, 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. For the 10% of EGFR-mutated patients, after nine phase3 trials we are unable to choose the best drug for first-linetreatment. In fact, due to a lack of direct comparisons madein the research carried out so far, prescriptive choice willnot presently be based on scientific evidence. Therefore, webelieve that “me too” drugs should be accepted by the regu-latory agencies only when there is the final proof of greaterefficacy or demonstrated less toxicity.
Lee JK et al., 2014 [25]. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors vs Conventional Chemotherapy in Non–Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik **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 **Intervention/Komparator**: comparing first-generation EGFR TKI (erlotinib or gefitinib) with a conventional chemotherapy agent **Endpunkte**: Primary: PFS; Secondary: objective response rate, which was defined as the proportion of complete response and partial responses among 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 gemcitabine + 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[43]	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.

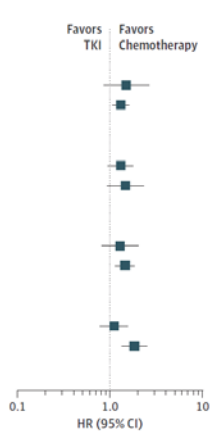
[c] TKI group vs chemotherapy group.

[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

Subgroup	No. of Trials	No. of Patients With WT *EGFR*		Progression-Free Survival, HR (95% CI)	Heterogeneity Within Subgroups	
		TKI	Chemotherapy		I^2, %	*P* Value
Line of treatment						
First[5,14,28-30]	4	258	244	1.53 (0.87-2.69)	86.6	<.001
Second or later[12,13,15,27,31-34]	6	498	493	1.34 (1.09-1.65)	55.2	.048
Subgroup difference: *P* = .58						
Experimental drug						
Erlotinib[13-15,29,32,33]	5	433	406	1.33 (0.97-1.81)	76.7	.002
Gefitinib[5,12,27,28,30,31,34]	5	323	331	1.49 (0.95-2.33)	83.9	<.001
Subgroup difference: *P* = .67						
Ethnicity						
Asian-dominant[5,28-31,33,34]	6	347	313	1.30 (0.82-2.06)	85.2	<.001
White-dominant[12-15,27,32]	4	409	424	1.47 (1.15-1.87)	65.1	.04
Subgroup difference: *P* = .78						
EGFR mutation analysis method						
Direct sequencing-only[12,13,27,29-32,34]	6	328	335	1.12 (0.79-1.58)	73.3	.002
More sensitive platform[5,14,15,28,33]	4	428	402	1.84 (1.35-2.52)	78.7	.003
Subgroup difference: *P* = .11						



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 envelops 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	

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%, P = 0.032).

[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.

4. Fazit der Autoren: 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.

Zhang TT et al., 2016 [57].

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

1. Fragestellung

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 EGFRTKIs alone in those patients.

2. Methodik

Population: patients with pathologically confirmed NSCLC

Intervention/Komparator: comparing dual inhibition of VEGF and EGFR pathways versus EGFR-TKIs alone

Endpunkte: siehe Ergebnisse

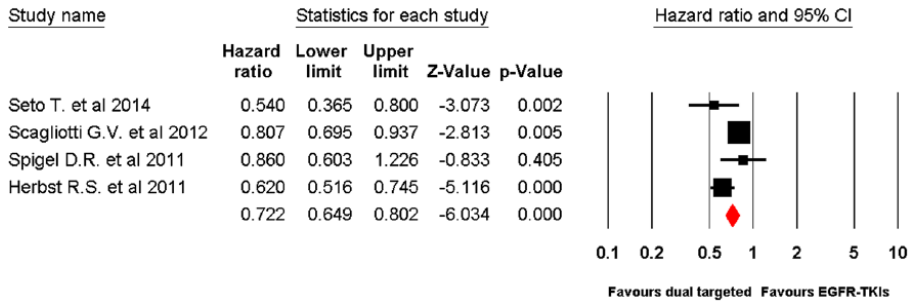
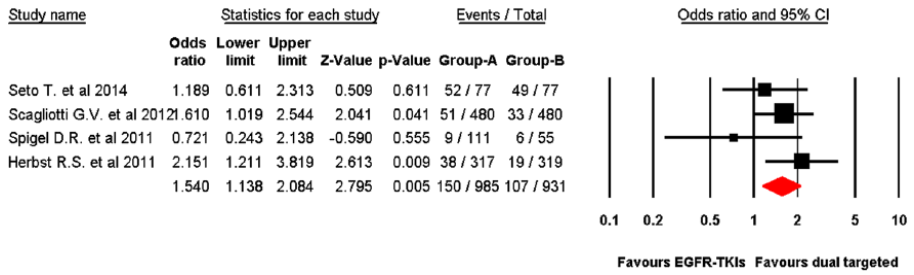
Suchzeitraum: Pubmed (data from Jan 2000 to March 2015), Embase (data from Jan 2000 to March 2014) and the Cochrane Library electronic databases

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Studien; davon ist eine Studie mit 154 eingeschlossenen Patienten relevant

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

3. Ergebnisdarstellung

Study characteristics and critical appraisal

	<table><tr><th>References</th><th>Total patients</th><th>Therapy line</th><th>Treatment regimens</th><th>Median age, years</th><th>Median PFS, months</th><th>Median OS</th><th>Jadad score</th></tr><tr><td>Seto et al. [21]</td><td>154</td><td>First line</td><td>Bevacizumab 5 mg/kg/week + erlotinib 150 mg/day</td><td>67</td><td>16</td><td>NR</td><td>5</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>Placebo + erlotinib 150 mg/day</td><td>67</td><td>9.7</td><td>NR</td><td></td></tr><tr><td>Scagliotti et al. [22]</td><td>960</td><td>Second-line</td><td>Sunitinib 37.5 mg/day + erlotinib 150 mg/day</td><td>61</td><td>3.6</td><td>9</td><td>5</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>Placebo + erlotinib 150 mg/day</td><td>61</td><td>2</td><td>8.5</td><td></td></tr><tr><td>Spigel et al. [23]</td><td>168</td><td>Second-line</td><td>Sorafenib 400 mg bid + erlotinib 150 mg/day</td><td>65</td><td>3.38</td><td>8</td><td>5</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>Placebo + erlotinib 150 mg/day</td><td>65</td><td>1.94</td><td>4.5</td><td></td></tr><tr><td>Herbst et al. [24]</td><td>636</td><td>Second-line</td><td>Bevacizumab 5 mg/kg/ week + erlotinib</td><td>65</td><td>3.4</td><td>9.3</td><td>3</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>Placebo + erlotinib 150 mg/day</td><td>64.8</td><td>1.7</td><td>9.2</td><td></td></tr></table> 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 [45]. The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With	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 chemotherapy alone for patients with NSCLC.

Chemotherapy for Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer	2. Methodik **Population:** patients with advanced NSCLC **Intervention/Komparator**: EGFR-mAbs (cetuximab, nectitumumab, panitumumab, or matuzumab) plus standard chemotherapy as experimental group or the corresponding chemotherapy as parallel control **Endpunkte**: OS, progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or toxicity profile **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) **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 9 Studien, davon eine Studie mit zugelassener Kombination **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung Study characteristics HR and 95% CI for OS HR and 95% CI for PFS OR and 95% CI for ORR OR and 95% CI for DCR

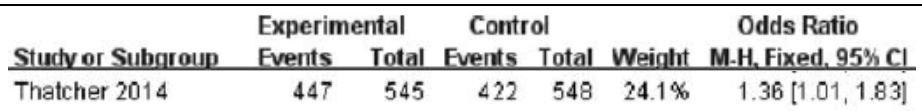
Study	Author and Year	Phase	Line	Study Arms	Number of Patients	Caucasian Origin, %	Histology	Primary Outcome	PFS (month)	OS (month)	ORR, %	DCR, %
SQIRE	Thatcher 2014	III	1	Necitumumab + GP	545	84	Squamous cancer	OS	5.7 vs 5.5	11.5 vs 9.9	31	82
				GP alone	548	83			$P = 0.02$	$P = 0.012$	29	77

DCR = disease control rate; EGFR = epidermal growth factor receptor; GP refers to gemcitabine (1250 or 1000 mg/m^2 IV, days 1 and 8) plus cisplatin (75 mg/m^2 IV, day 1) every 3 weeks; GC means gemcitabine plus carboplatin (AUC = 5, IV, day 1) every 3 weeks; NP for cisplatin (80 mg/m^2, day 1) with vinorelbine (25 mg/m^2, 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/m^2 IV, day 1) or docetaxel (75 mg/m^2 IV, day 1) plus carboplatin (AUC = 6, IV, day 1) every 3 weeks; Pem and Doc separately refers to pemetrexed (500 mg/m^2) and docetaxel (75 mg/m^2) IV, day 1, every 3 weeks; AP means pemetrexed (500 mg/m^2) plus cisplatin (75 mg/m^2) IV, day 1, every 3 weeks. All of the chemotherapy regimens were limited to 4 to 6 cycles; TTP = time to progression.

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio 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
Thatcher 2014	-0.1625	0.0707	18.1%	0.85 [0.74, 0.98]

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Thatcher 2014	169	545	159	548	29.3%	1.10 [0.85, 1.42]

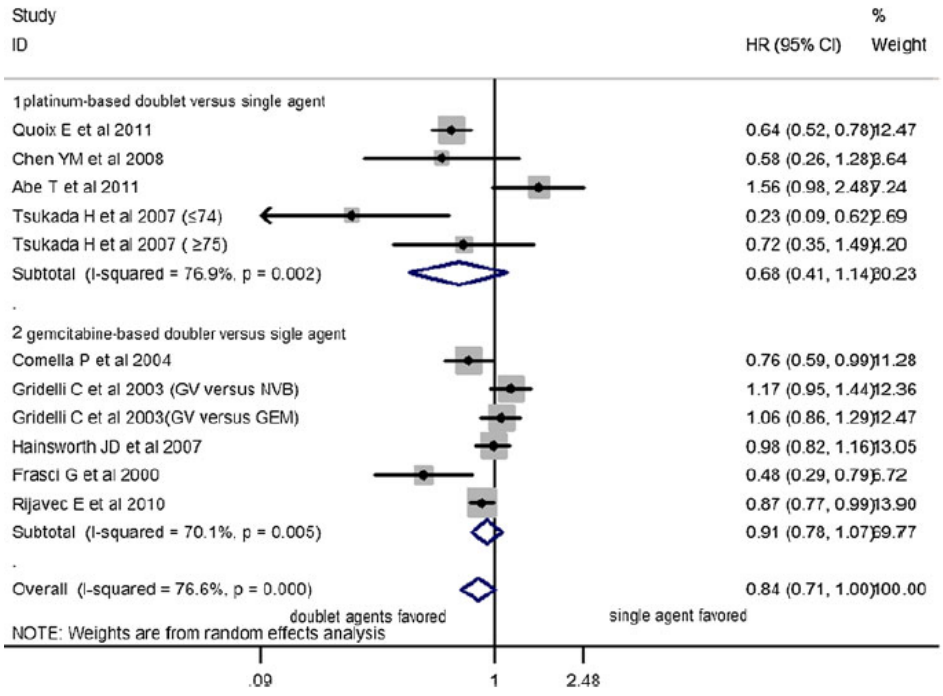
	
	4. Fazit der Autoren: The addition of EGFR-mAbs to chemotherapy provided superior clinical benefit along with acceptable toxicities to patients with advanced NSCLC, especially those harboring squamous cancer and treatment-naive. Further validation in front-line investigation, proper selection of the potential benefit population by tumor histology, and development of prognostic biomarkers are warranted for future research and clinical application of EGFR-mAbs. 5. Anmerkung FBMed: Das Fazit der Autoren bezieht sich auf alle von ihnen eingeschlossenen Primärstudien.
Qi WX et al., 2012 [41]. 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 Siehe auch **Xu CA et.al., 2013 [53].** Doublets versus single-agent therapy as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? A systematic	**1. Fragestellung** 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).
	2. Methodik **Population:** elderly (older than 65 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer. First-line **Interventionen:** doublet cytotoxic agents **Komparator:** single third-generation cytotoxic agent **Endpunkte:** OS, TTP, ORR, Toxicity **Suchzeitraum:** 1980-2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 10 (n= 2 510) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenitätsuntersuchungen:** Between-study heterogeneity was estimated using the v2-based Q statistic. Heterogeneity was considered statistically significant when $p_{heterogeneity} < 0.05$ or I2>50 %. If heterogeneity existed, data were analyzed using a random-effects model. In the absence of heterogeneity, a fixed-effects model was used.
	3. Ergebnisdarstellung There was no placebo-controlled double-blinded trial. Alle Studien wurden mit Jadad 2-3 bewertet. Kein Publikationsbias

review of randomised controlled trials

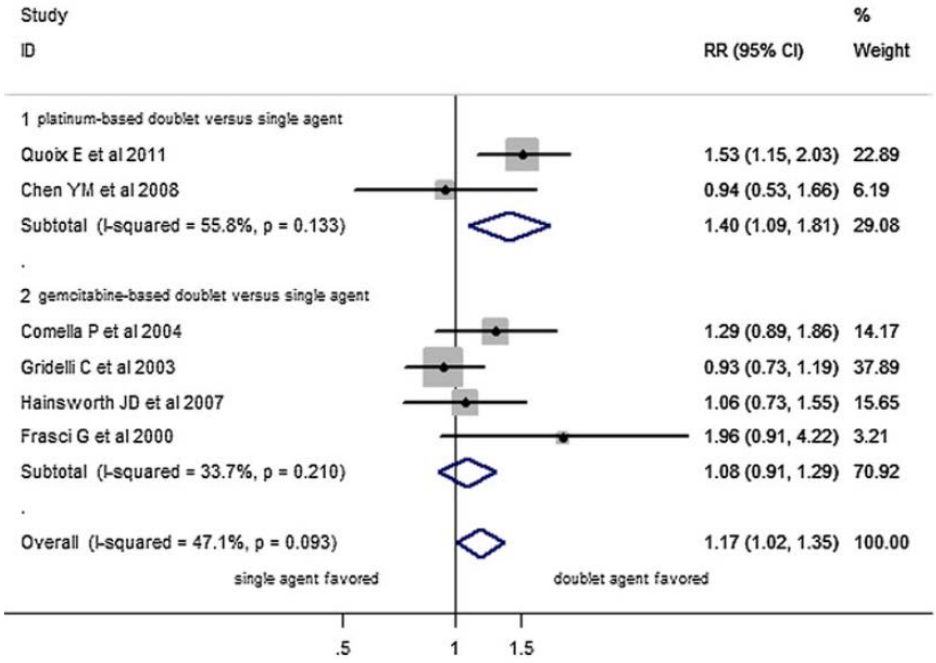
References	Years	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients
Quoix et al. [18] (IFCT-0501)	2011	≥70	CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m^2, d1,8,15 iv q.4.w.	225
			NVB 25 mg/m^2, d1,8 ivq.3.w. or GEM 1,150 mg/m^2, d1,8 iv q.3.w.	226
Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 22.5 mg/m^2 iv, d1,8 + DDP 50 mg/m^2 iv 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, d1,8q.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
			TXT 35 mg/m^2 iv, d1,8,15q.4.w.	33
Karampeazis et al. [24]	2010	≥70	TXT 30 mg/m^2 iv, d1,8 + GEM 900 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	49
			GEM 1,200 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	47
Tsukada et al. [25]	2007	≥70	TXT 20 mg/m^2 iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m^2 iv, d1,8,15 q.4.w.	63
			TXT 25 mg/m^2 iv, d1,8,15 q.4.w.	63
Abe et al. [26]	2011	≥70	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, I^2=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, I^2=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.
   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. 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. **5. Hinweise durch FB Med** • 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
Lima AB et al., 2011 [28]. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis	**1. Fragestellung** 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.
	2. Methodik **Population:** Advanced NSCLC **Intervention:** Chemotherapy with bevacizumab **Komparator:** Chemotherapy without bevacizumab **Endpunkte:** OS, PFS, RR, Toxizität **Suchzeitraum:** Bis 12/2010 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 5 (2252); nur RCTs with a parallel design **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. Publication bias: Egger's test **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung **Table 1.** Methodological details potentially related to bias. **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

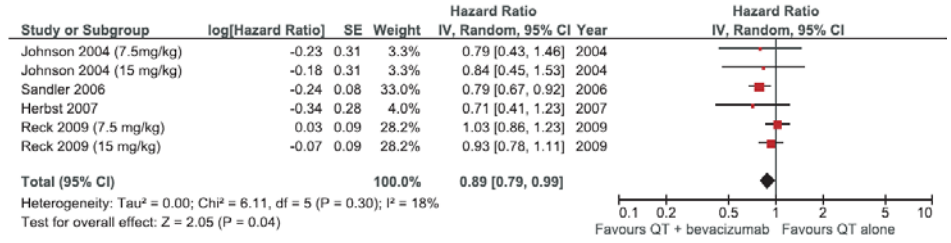
Table 2. Description of interventions and patients included.

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

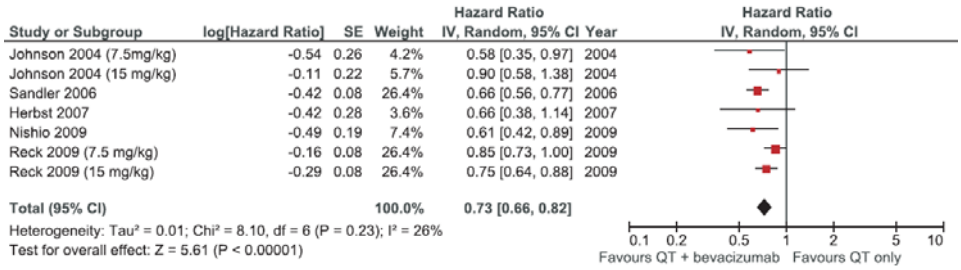
OS:

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in a significant longer OS (HR 0.89; 95% CI 0.79 to 0.99; p = 0.04; I^2=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; I^2=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].

	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.
	4. Fazit der Autoren: 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. 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. **5. Hinweise durch FB Med** Eine Studie (Herbst et al.) mit Patienten in der Zweitlinie. Sonst alle Studien in der Erstlinie
Pilkington G, et. al., 2015 [40]. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer <u>Siehe auch</u>: **Brown et al., 2013 [6].**	**1. Fragestellung** 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)
	2. Methodik **Population:** patients with locally advanced or metastatic NSCLC **Intervention:** first-line chemotherapy treatments. treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE **Komparator:** first-line chemotherapy treatments. treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE **Endpunkte:** OS, PFS, time to progression (TTP) **Suchzeitraum:**2001-2010 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 23 RCTs **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 **Heterogenitätsuntersuchungen:** Statistical heterogeneity was assessed by considering the $\chi 2$ test for heterogeneity with a 10% level of significance, and the I2 statistic with a value of 50% representing moderate heterogeneity
	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	91†/82†	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[9]	1	203/204	34†/37†	0.90 (0.64 to 1.28)‡	0.99 (0.77 to 1.28)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT[10]	1	404/406	86†/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 ist die Langversion zu Pilkington et al. 2015

Zhang et al., 2014 [56].

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 ¾ 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
				CP	433	NA				100	
Reck et al. (AVAiL) [17]	bevacizumab	VEGFR-1	7.5 mg/kg	bevacizumab + CCG	345	57	IIIB/IV	0–1	worldwide	100	33
				CCG + placebo	347	59				100	
Niho et al. (JO19907) [18]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	121	61	IIIB/IV	0–1	Japan	100	34
				CP	59	60				100	
Johnson et al. [9]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	35	NA	IIIB/IV	0–2	North America	78.1	57.8
				CP	32	NA				91.4	
Zhou et al (BEYOND) [19]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	138	NA	–	0–1	China	100	–
				CP+ placebo	138	NA				100	
Han et al. [20]	endostar	neovascular endothelial cells	7.5 mg/m^2/d	endostar + CP	61	49	IIIB/IV	0–2	China	62.3	38
				CP + placebo	61	38				77	
Goss et al. (BR24) [14]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	cediranib + CP	126	60	IIIB/IV	0–1	worldwide	81	24
				CP + placebo	125	58				74	
Dy et al. (N0528) [21]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	cediranib + CG	58	65	IIIB/IV	0–1	North America	84.5	51
				CG	29	64				72.4	
Scagliotti et al. (MONET1) [22]	motesanib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, Kit	125 mg/d	motesanib + CP	541	60	IIIB/IV	0–1	Europe, East Asia	100	41
				CP + placebo	549	60				100	
Scagliotti et al. [15]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CP	464	62	IIIB/IV	0–1	worldwide	77	20
				CP + placebo	462	63				75	
Wang et al. [23]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CCG	18	54	IIIB/IV	0–1	China	83.3	40
				CCG + placebo	12	56				83.3	
Paz-Ares et al. [24]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CCG	385	60	IIIB/IV	0–1	Europe, Asia	100	38
				CCG + placebo	387	58				100	
Heymach et al. [25]	vandetanib	VEGFR-2,3, EGFR, RET	300 mg/d	vandetanib + CP	56	60	IIIB/IV	0–1	Europe, North America, South Africa	80	32
				CP + placebo	52	59				71	

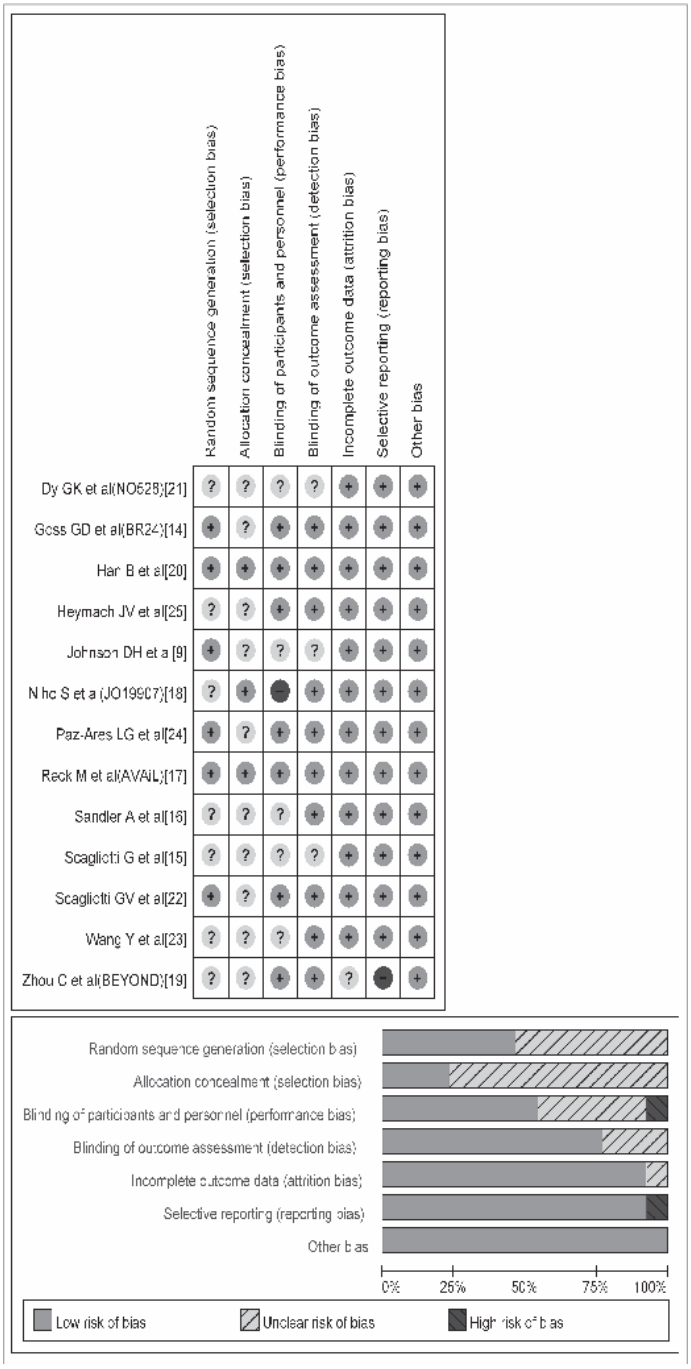
VEGFR = Vascular endothelial growth factor receptor, PDGFR = platelet-derived growth factor receptor, FGFR = fibroblast growth factor receptor, EGFR = epidermal growth factor receptor, bid = twice daily, CP = carboplatin and paclitaxel, CG = carboplatin and gemcitabine, CCG = cisplatin and gemcitabine,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

<u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> 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 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. • 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
	4. Fazit der Autoren: 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.
Yan et al., 2015 [54]. The Efficacy of synchronous Combination of Chemotherapy and EGFR TKIs for the First-Line Treatment of NSCLC: A Systematic Analysis.	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik Population: NSCLC patients Intervention/Komparator: combination of EGFR TKIs and chemotherapy by synchronous mode vs. EGFR TKIs or chemotherapy alone as the first-line treatment Endpunkte: OS or PFS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 6 randomized controlled trials (RCTs) including 4675 patients were enrolled in the systematic review 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. Qualitätsbewertung der Studien: The quality of the inclusive RCTs was evaluated according to the Cochrane Handbook
	3. Ergebnisdarstellung • 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
	4. Fazit der Autoren: The synchronous combination of chemotherapy and TKIs is not superior to chemotherapy or EGFR TKIs alone for the first-line treatment of NSCLC. 5. Hinweise durch FB Med the studies did not report the data of patients with EGFR mutations, EGFR wild-type, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.
Xiao et al., 2016 [52]. Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik Population: chemotherapy-naïve advanced nonsquamous NSCLC patients Intervention/ Komparator: Trials that investigating PPC or comparing efficacy of PPC with other platinum-based doublet chemotherapy Endpunkte: ORR, PFS; OS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2015

meta-analysis Siehe auch: **Zhou JG et al. 2015 [59].** Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 2,551 patients with advanced nonsquamous NSCLC from 10 trials Qualitätsbewertung der Studien: Mittels Jadad scale.
	3. Ergebnisdarstellung 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. • 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 ($I2$=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 ($I2$=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 ($I2$=0%, P=0.95), and the pooled HR for PFS was performed by using fixed-effects model.
	5. Fazit der Autoren: 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.
Zhou JG et al. 2015 [59]. Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy	1. Fragestellung to assess the potential of erlotinib plus platinum based chemotherapy relative to platinum-based chemotherapy alone for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC **Intervention**: erlotinib plus platinum-based chemotherapy **Komparator**: platinum-based chemotherapy alone

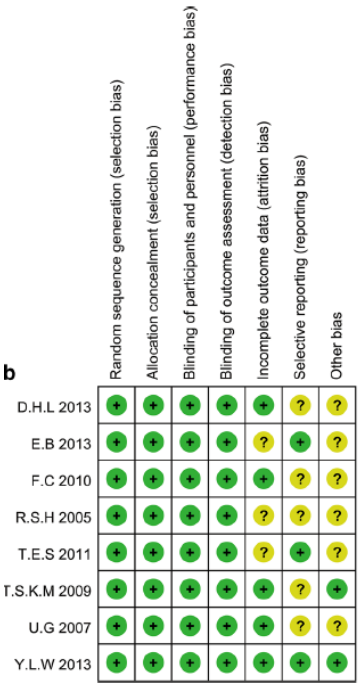
alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials Siehe auch: **Wang F et al., 2012 [50].** Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials	**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: 

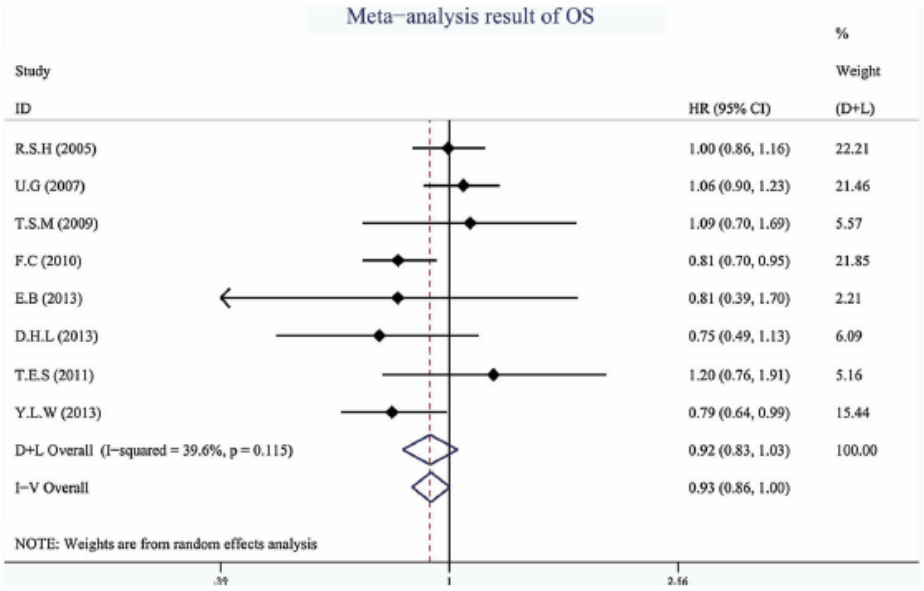
Table 1 Main characteristics of the studies

References	Phase	Line of treat	Intervention regimen	Control regimen	Participants	Median age (years)	Stage IIIB (n, %)	PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
Herbst et al. [26]	III	1	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	1	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	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	1	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)
Boutsikou 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	1	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	1	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, *Pr* pralatrexate, *Ca* carboplatin, *V* vinorelbine, *Ci* cisplatin, *Pa* paclitaxel, *Pe* pemetrexed, *NG* not given, *OSR* one-year survival rates, *ORR* objective response rate

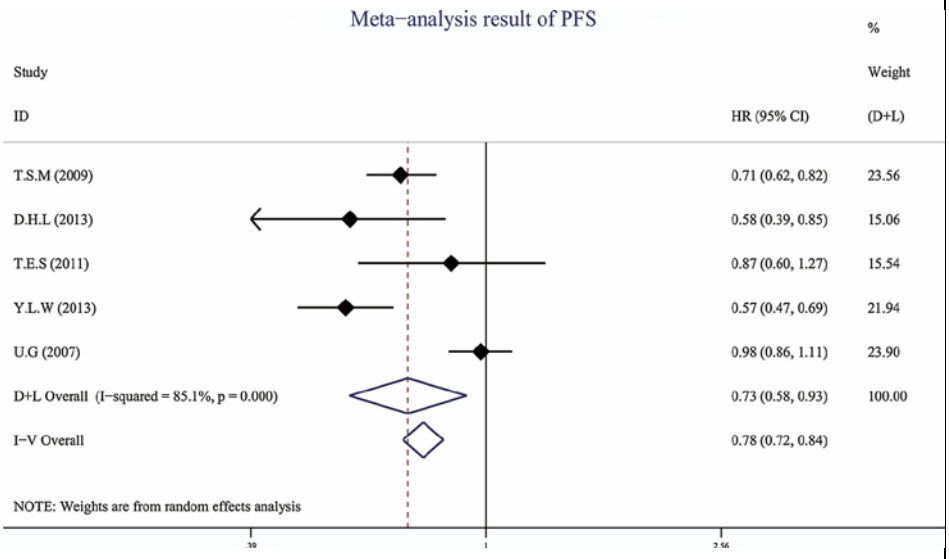
Overall survival:

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.

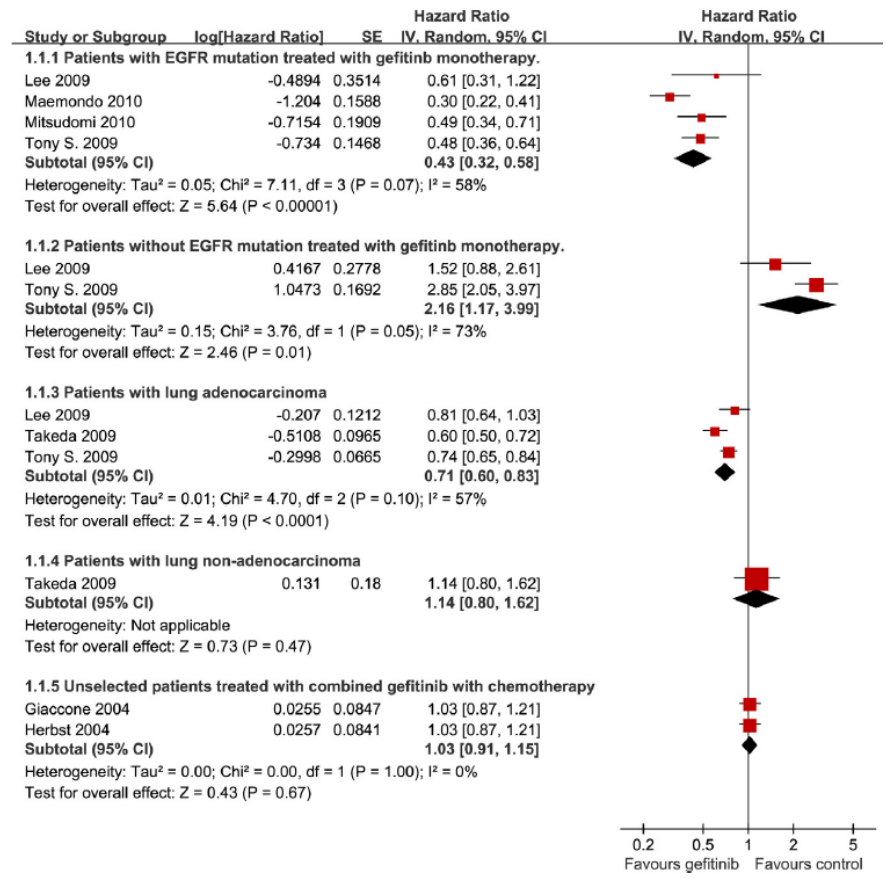
   This is a systematic review and meta-analysis to further evaluate the efficacy of erlotinib plus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC. The present systematic review and meta-analysis suggested that erlotinib combined with platinum-based chemotherapy was beneficial for advanced NSCLC patient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

	EGFR mutation compared with platinum-based chemotherapy alone regime.
Wang F et al., 2012 [50]. 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 **Sheng Z et al., 2015 [46].** EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation 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:** criterions: (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 criterionwas rated as yes, no or unclear. **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung Characteristics of included studies

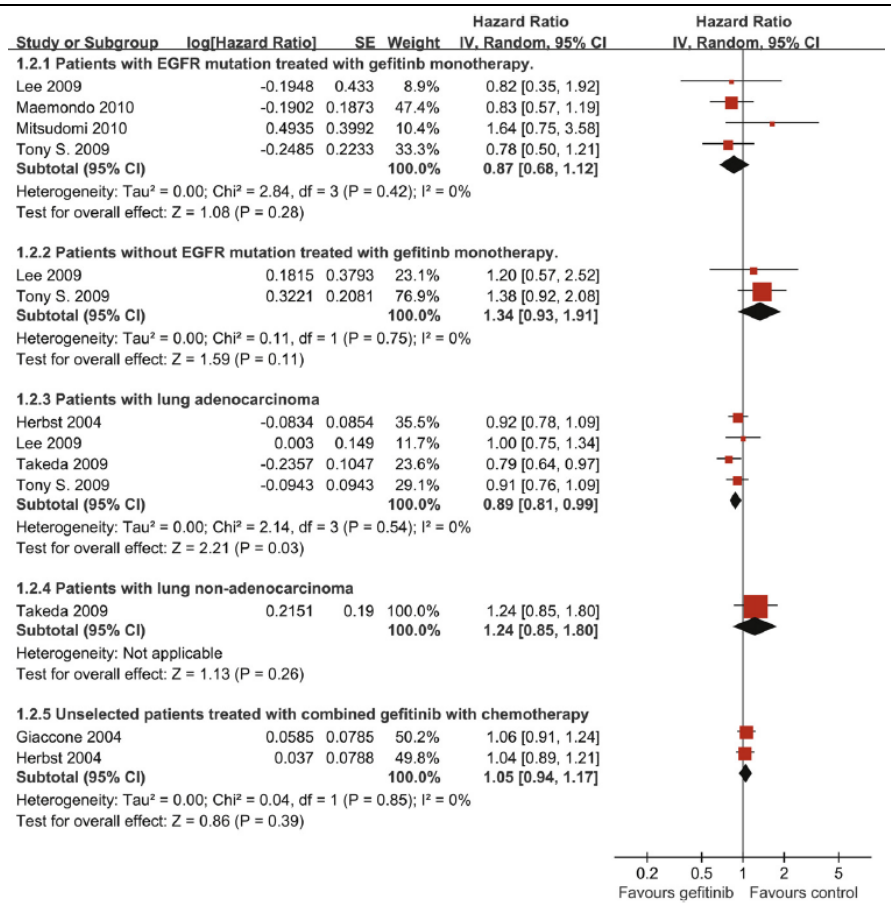
References		n	Gender (%)		Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity
			Male	Female						
Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy										
[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian
	C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 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


Hazard Ratio
Hazard Ratio
Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE IV, Random, 95% CI
IV, Random, 95% CI
1.1.1 Patients with EGFR mutation treated with gefitinb monotherapy.
Lee 2009 -0.4894 0.3514 0.61 [0.31, 1.22]
Maemondo 2010 -1.204 0.1588 0.30 [0.22, 0.41]
Mitsudomi 2010 -0.7154 0.1909 0.49 [0.34, 0.71]
Tony S. 2009 -0.734 0.1468 0.48 [0.36, 0.64]
Subtotal (95% CI) 0.43 [0.32, 0.58]
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 7.11, df = 3 (P = 0.07); I² = 58%
Test for overall effect: Z = 5.64 (P < 0.00001)
1.1.2 Patients without EGFR mutation treated with gefitinb monotherapy.
Lee 2009 0.4167 0.2778 1.52 [0.88, 2.61]
Tony S. 2009 1.0473 0.1692 2.85 [2.05, 3.97]
Subtotal (95% CI) 2.16 [1.17, 3.99]
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 3.76, df = 1 (P = 0.05); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01)
1.1.3 Patients with lung adenocarcinoma
Lee 2009 -0.207 0.1212 0.81 [0.64, 1.03]
Takeda 2009 -0.5108 0.0965 0.60 [0.50, 0.72]
Tony S. 2009 -0.2998 0.0665 0.74 [0.65, 0.84]
Subtotal (95% CI) 0.71 [0.60, 0.83]
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 4.70, df = 2 (P = 0.10); I² = 57%
Test for overall effect: Z = 4.19 (P < 0.0001)
1.1.4 Patients with lung non-adenocarcinoma
Takeda 2009 0.131 0.18 1.14 [0.80, 1.62]
Subtotal (95% CI) 1.14 [0.80, 1.62]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.47)
1.1.5 Unselected patients treated with combined gefitinib with chemotherapy
Giaccone 2004 0.0255 0.0847 1.03 [0.87, 1.21]
Herbst 2004 0.0257 0.0841 1.03 [0.87, 1.21]
Subtotal (95% CI) 1.03 [0.91, 1.15]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.67)
0.2 0.5 1 2 5
Favours gefitinib Favours control

OS

	 4. 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.
Sheng Z et al., 2015 [46]. EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer **Petrelli F et al., 2012 [39].** Efficacy of	1. Fragestellung 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 chemotherapy in both subgroups.
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV) **Intervention:** first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib) **Komparator:** control: standard platinum doublet chemotherapy as firstline treatment **Endpunkte:** PFS, OS **Suchzeitraum:** bis 09/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt):** 12 (2031) **Qualitätsbewertung der Studien:** Two reviewers (Z.X.S. and Y.X.Z.)

EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non–Small- Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials	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. **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Demographic characteristics of patients

Study name (Ref)	No. of EGFR$^-$	No. of EGFR$^+$	Therapy regimen	EGFR assessment method
EGFR-TKIs versus Chemotherapy				
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
EGFR-TKIs + Chemotherapy				
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

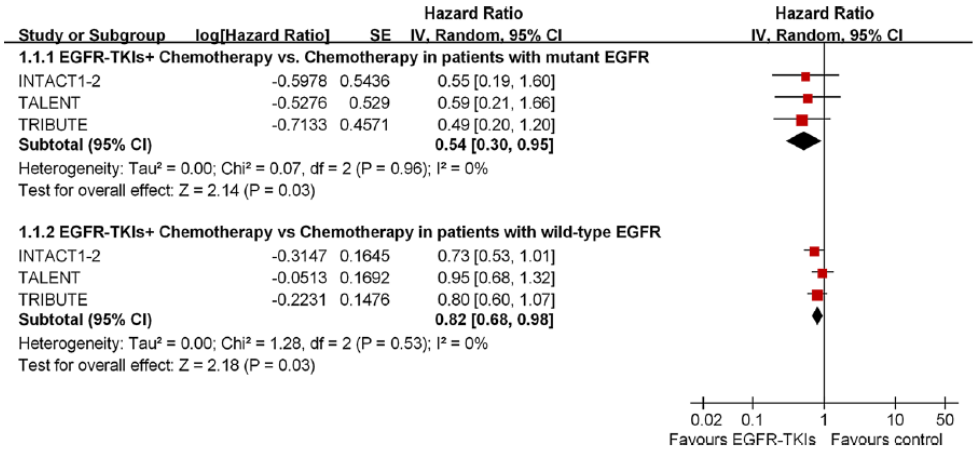
ARMS amplification refractory mutation system, *CisG* cisplatin–gemcitabine, *CP* carboplatin–paclitaxel, *CV* carboplatin–vinorelbine, *CisD* cisplatin–docetaxel, *CG* carboplatin–gemcitabine, *G* gemcitabine, *D* docetaxel, *EGFR*$^+$ presence of epidermal growth factor receptor mutation, *EGFR*$^-$ 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

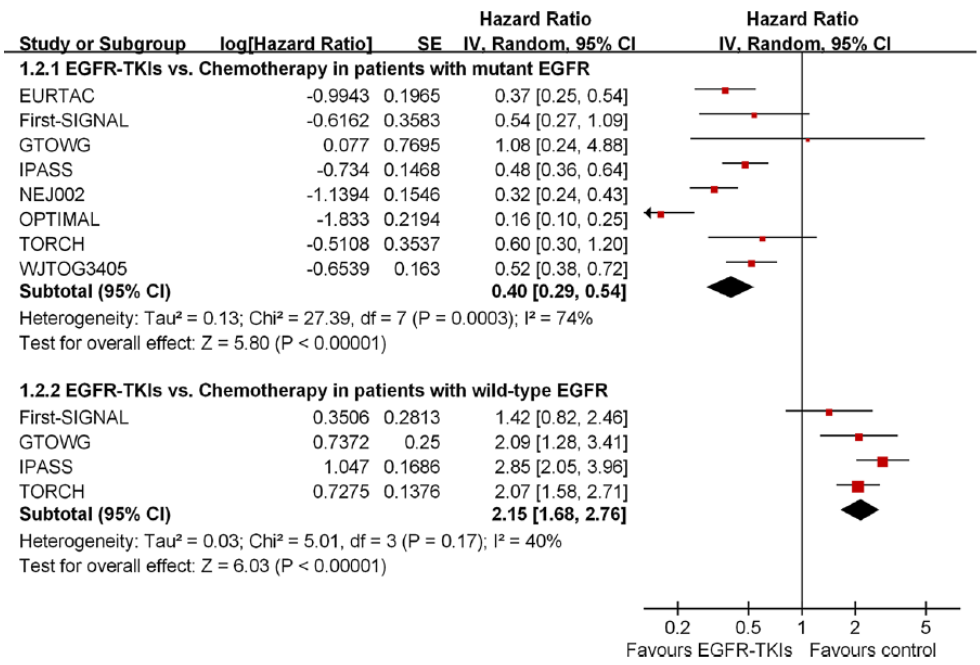
[b] Median age not available; mean age calculated instead

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

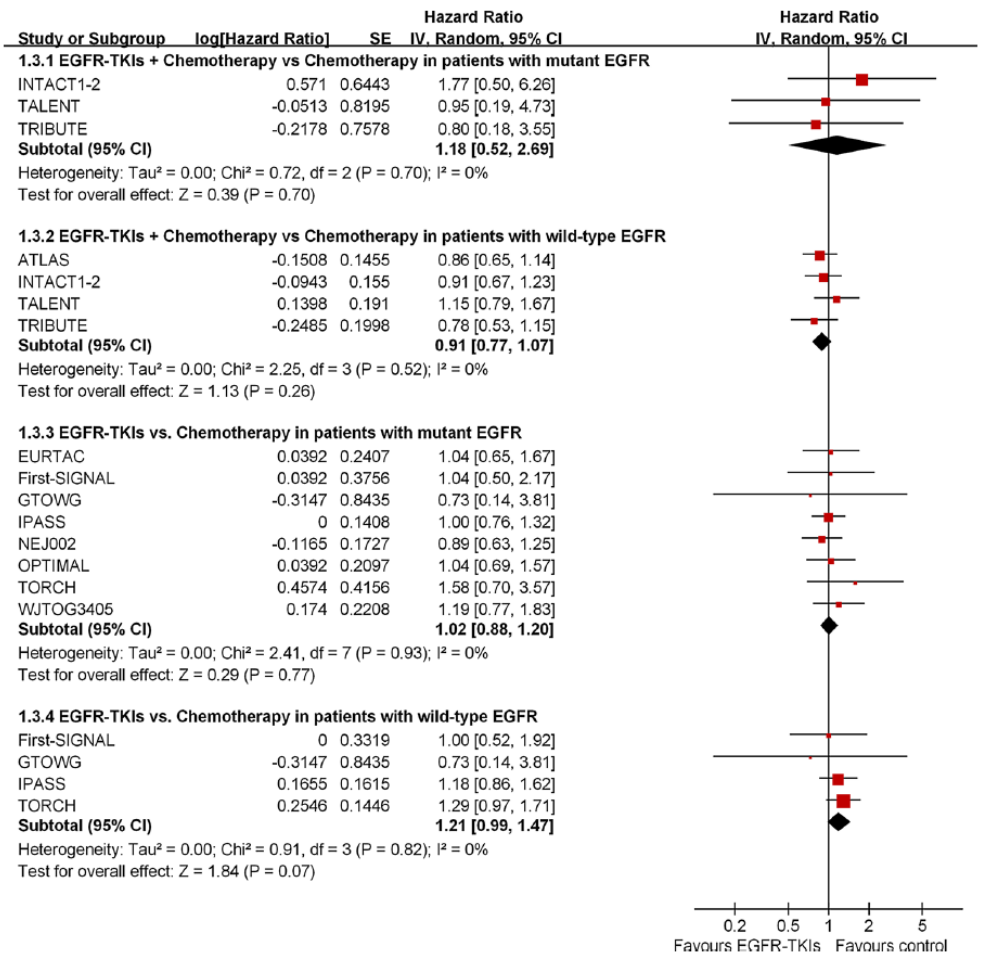


Meta-analysis of the treatment effects (**EGFR-TKIs single agent versus chemotherapy**) on progressionfree survival (PFS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

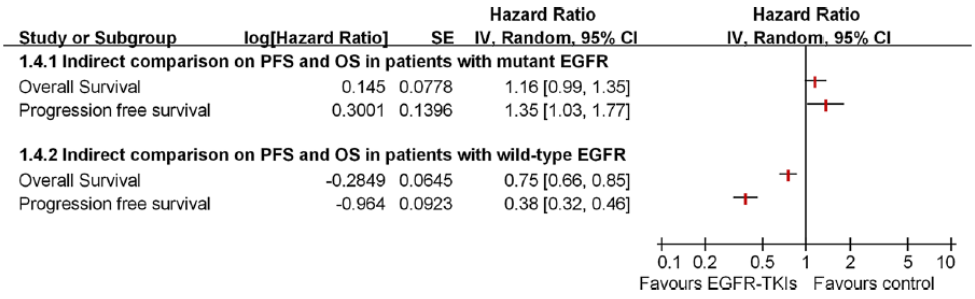


OS

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 [39].

Efficacy of

1. Fragestellung

Advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) harboring activating mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) are particularly sensitive to tyrosine kinase inhibitors (TKIs), namely erlotinib and gefitinib. The purpose of

EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non–Small- Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials **OuYang P-Y et al., 2013 [38].** Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis	this metaanalysis was to evaluate the benefit of EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLCs.
	2. Methodik **Population:** previously <u>untreated</u> or pretreated patients with advanced/ metastatic NSCLC subpopulation of patients carrying an activating *EGFR* mutation (mainly exon 19 deletions or exon 21 point mutations) **Intervention:** gefitinib or erlotinib (either in the first-line setting or in subsequent treatment settings) **Komparator:** chemotherapy, placebo, or best supportive care **Endpunkte:** objective response rate, PFS, and OS **Suchzeitraum:** bis 08/2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt):** 14 (10433) • N=8 first line • N=1 maintenance • N=4 second line **Qualitätsbewertung der Studien:** keine Angaben **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2 statistic
	3. Ergebnisdarstellung *Studiencharakteristika vgl. Anlage* **ORR (all trials and treatment line)**

A

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
7.3.2 meta-analysis of RR for response rate							
Eberhard 2005	8	15	3	14	3.3%	2.49 [0.82, 7.55]	2005
Bell 2005	17	23	4	9	6.1%	1.66 [0.77, 3.59]	2005
Kris ISEL 2009	8	21	0	5	0.6%	4.64 [0.31, 69.37]	2009
Kris V 15-32 2009	11	16	7	15	8.0%	1.47 [0.78, 2.78]	2009
Mok IPASS 2009	94	132	61	129	20.6%	1.51 [1.22, 1.86]	2009
Douillard INTEREST 2009	9	22	5	22	4.6%	1.80 [0.72, 4.52]	2009
Maemondo 2010	84	114	35	114	17.3%	2.40 [1.78, 3.23]	2010
Zhou 2010	68	82	26	72	16.4%	2.30 [1.66, 3.17]	2010
Mitsudomi 2010	36	58	19	59	13.0%	1.93 [1.26, 2.94]	2010
Rosell EURTAC 2011	50	86	13	87	10.1%	3.89 [2.28, 6.63]	2011
Subtotal (95% CI)		**569**		**526**	**100.0%**	**2.06 [1.66, 2.56]**	
Total events	385		173				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$; $\chi^2 = 17.40$, $df = 9$ ($p = .04$); $I^2 = 48\%$							
Test for overall effect: Z = 6.53 ($p < .00001$)							
Total (95% CI)		**569**		**526**	**100.0%**	**2.06 [1.66, 2.56]**	
Total events	385		173				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$; $\chi^2 = 17.40$, $df = 9$ ($p = .04$); $I^2 = 48\%$							
Test for overall effect: Z = 6.53 ($p < .00001$)							
Test for subgroup differences: Not applicable							

Risk Ratio M-H, Random, 95% CI

0.02 0.1 1 10 50

Favors control Favors experimental

B

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
7.3.1 meta-analysis of RR for response rate (1st-line trials)							
Eberhard 2005	8	15	3	14	1.7%	2.49 [0.82, 7.55]	2005
Bell 2005	17	23	4	9	3.2%	1.66 [0.77, 3.59]	2005
Mok IPASS 2009	94	132	61	129	34.7%	1.51 [1.22, 1.86]	2009
Maemondo 2010	84	114	35	114	19.7%	2.40 [1.78, 3.23]	2010
Zhou 2010	68	82	26	72	15.6%	2.30 [1.66, 3.17]	2010
Mitsudomi 2010	36	58	19	59	10.6%	1.93 [1.26, 2.94]	2010
Rosell EURTAC 2011	50	86	13	87	7.3%	3.89 [2.28, 6.63]	2011
Subtotal (95% CI)		**510**		**484**	**92.7%**	**2.09 [1.82, 2.39]**	
Total events	357		161				
Heterogeneity: $\chi^2 = 16.11$, $df = 6$ ($p = .01$); $I^2 = 63\%$							
Test for overall effect: Z = 10.52 ($p < .00001$)							
7.3.2 meta-analysis of RR for response rate (2nd-line trials)							
Douillard INTEREST 2009	9	22	5	22	2.8%	1.80 [0.72, 4.52]	2009
Kris V 15-32 2009	11	16	7	15	4.1%	1.47 [0.78, 2.78]	2009
Kris ISEL 2009	8	21	0	5	0.4%	4.64 [0.31, 69.37]	2009
Subtotal (95% CI)		**59**		**42**	**7.3%**	**1.79 [1.04, 3.09]**	
Total events	28		12				
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.84$, $df = 2$ ($p = .66$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: Z = 2.09 ($p = .04$)							
Total (95% CI)		**569**		**526**	**100.0%**	**2.07 [1.81, 2.36]**	
Total events	385		173				
Heterogeneity: $\chi^2 = 17.40$, $df = 9$ ($p = .04$); $I^2 = 48\%$							
Test for overall effect: Z = 10.69 ($p < .00001$)							
Test for subgroup differences: $\chi^2 = .29$, $df = 1$ ($p = .59$); $I^2 = 0\%$							

Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI

0.02 0.1 1 10 50

Favors control Favors experimental

PFS (all trials)

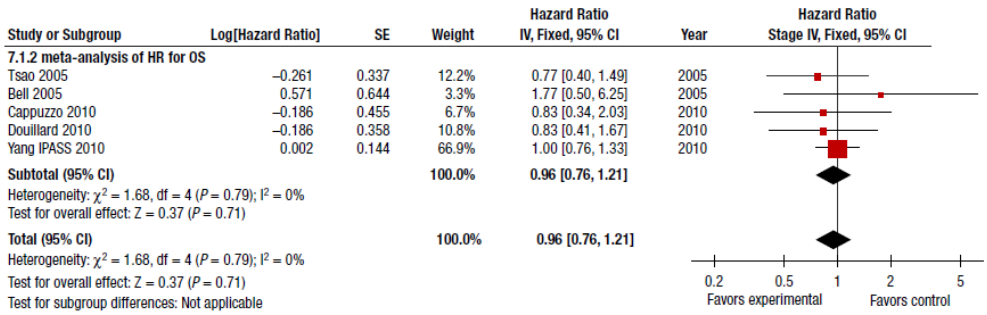
Study or Subgroup	Log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Year
7.2.1 meta-analysis of HR for PFS					
Bell 2005	–0.916	0.288	11.9%	0.40 [0.23, 0.70]	2005
Mok 2009	–0.734	0.147	16.2%	0.48 [0.36, 0.64]	2009
Cappuzzo 2010	–2.303	0.468	7.5%	0.10 [0.04, 0.25]	2010
Maemondo 2010	–1.204	0.159	15.9%	0.30 [0.22, 0.41]	2010
Zhou 2010	–1.833	0.244	13.2%	0.16 [0.10, 0.26]	2010
Douillard 2010	–1.833	0.582	5.6%	0.16 [0.05, 0.50]	2010
Mitsudomi 2010	–0.715	0.191	14.9%	0.49 [0.34, 0.71]	2010
Rosell EURTAC 2011	–0.994	0.196	14.7%	0.37 [0.25, 0.54]	2011
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.30 [0.22, 0.42]**	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, df = 7 ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$					
Test for overall effect: Z = 7.19 ($P < 0.0001$)					
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.30 [0.22, 0.42]**	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, df = 7 ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$					
Test for overall effect: Z =7.19 ($P < 0.0001$)					
Test for subgroup differences: Not applicable					

Hazard Ratio Stage IV, Random, 95% CI

0.05 0.2 1 5 20

Favors experimental Favors control

OS

	
	4. Fazit der Autoren: In conclusion, NSCLCs harboring *EGFR* 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 *EGFR* 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. 5. **Hinweise der FBMed** Keine Angaben zur methodischen Bewertung der Primärstudien
OuYang P-Y et al., 2013 [38]. Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis **Normando SRC et al, 2015 [37].** Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, **Intervention:** EGFR–TKI monotherapy **Komparator:** EGFR–TKI and chemotherapy **Endpunkte:** OS, PFS **Suchzeitraum:** k.A. **Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt):** 4 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenitätsuntersuchungen:** square test and I^2
	3. Ergebnisdarstellung Overall, these studies were of high quality – blinding, showing randomization procedure, conducting estimation of sample size, mostly reporting dropout and following the principle of intentionto-treat analysis

as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer

Siehe auch:

Guetz et al. [21]

und

Zhou et al. [58]

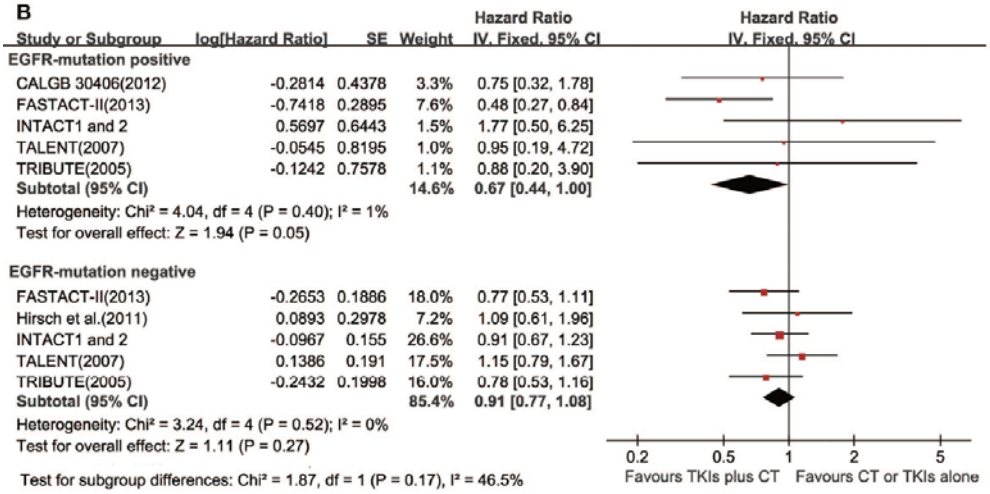
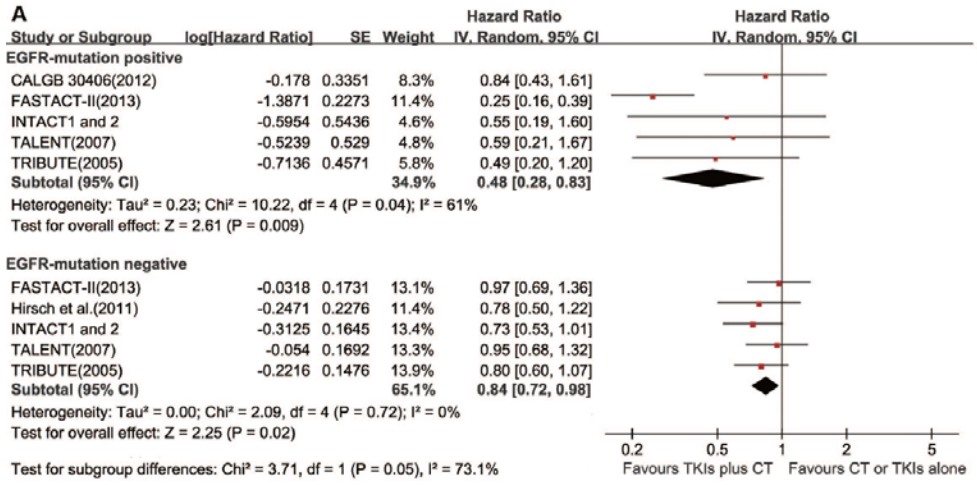
Table 1. Baseline characteristics of the included trials in the meta-analysis.

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)+GEM1250(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)+GEM1250(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)+TAX(225 mg/m^2),q3w*6	345vs345	61(27–86)vs63(31–85)	146vs133	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)+TAX(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)+TAX(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)+TAX(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 1and 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).  B Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE Weight Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI EGFR-mutation positive CALGB 30406(2012) -0.2814 0.4378 3.3% 0.75 [0.32, 1.78] FASTACT-II(2013) -0.7418 0.2895 7.6% 0.48 [0.27, 0.84] INTACT1 and 2 0.5697 0.6443 1.5% 1.77 [0.50, 6.25] TALENT(2007) -0.0545 0.8195 1.0% 0.95 [0.19, 4.72] TRIBUTE(2005) -0.1242 0.7578 1.1% 0.88 [0.20, 3.90] Subtotal (95% CI) 14.6% 0.67 [0.44, 1.00] Heterogeneity: Chi² = 4.04, df = 4 (P = 0.40); I² = 1% Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05) EGFR-mutation negative FASTACT-II(2013) -0.2653 0.1886 18.0% 0.77 [0.53, 1.11] Hirsch et al.(2011) 0.0893 0.2978 7.2% 1.09 [0.61, 1.96] INTACT1 and 2 -0.0967 0.155 26.6% 0.91 [0.67, 1.23] TALENT(2007) 0.1386 0.191 17.5% 1.15 [0.79, 1.67] TRIBUTE(2005) -0.2432 0.1998 16.0% 0.78 [0.53, 1.16] Subtotal (95% CI) 85.4% 0.91 [0.77, 1.08] Heterogeneity: Chi² = 3.24, df = 4 (P = 0.52); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.11 (P = 0.27) Test for subgroup differences: Chi² = 1.87, df = 1 (P = 0.17), I² = 46.5% Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI 0.2 0.5 1 2 5 Favours TKIs plus CT Favours CT or TKIs alone **PFS**  A Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE Weight Hazard Ratio IV, Random, 95% CI EGFR-mutation positive CALGB 30406(2012) -0.178 0.3351 8.3% 0.84 [0.43, 1.61] FASTACT-II(2013) -1.3871 0.2273 11.4% 0.25 [0.16, 0.39] INTACT1 and 2 -0.5954 0.5436 4.6% 0.55 [0.19, 1.60] TALENT(2007) -0.5239 0.529 4.8% 0.59 [0.21, 1.67] TRIBUTE(2005) -0.7136 0.4571 5.8% 0.49 [0.20, 1.20] Subtotal (95% CI) 34.9% 0.48 [0.28, 0.83] Heterogeneity: Tau² = 0.23; Chi² = 10.22, df = 4 (P = 0.04); I² = 61% Test for overall effect: Z = 2.61 (P = 0.009) EGFR-mutation negative FASTACT-II(2013) -0.0318 0.1731 13.1% 0.97 [0.69, 1.36] Hirsch et al.(2011) -0.2471 0.2276 11.4% 0.78 [0.50, 1.22] INTACT1 and 2 -0.3125 0.1645 13.4% 0.73 [0.53, 1.01] TALENT(2007) -0.054 0.1692 13.3% 0.95 [0.68, 1.32] TRIBUTE(2005) -0.2216 0.1476 13.9% 0.80 [0.60, 1.07] Subtotal (95% CI) 65.1% 0.84 [0.72, 0.98] Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.09, df = 4 (P = 0.72); I² = 0% Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02) Test for subgroup differences: Chi² = 3.71, df = 1 (P = 0.05), I² = 73.1% Hazard Ratio IV, Random, 95% CI 0.2 0.5 1 2 5 Favours TKIs plus CT Favours CT or TKIs alone
	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

et al, 2015 [37]. Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer <u>Siehe auch:</u> **Guetz et al. [21]** **und** **Zhou et al. [58]** **Liang W et al,**	factor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) over the standard first-line platinum-based chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC).
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, stages IIIB or IV **Intervention:** standard first-line platinum-based chemotherapy **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. **Endpunkte:** OS, PFS **Suchzeitraum:** 2009 - 2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 8 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenitätsuntersuchungen:** χ2-test
	3. Ergebnisdarstellung 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).

2014 [27].

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

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 (*n* = 150)	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
Uptade 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	Afatinib (*n* = 230) Cisplatin/pemetrexed (*n* = 115)	91/248/6	109 (31.5)	345 (100)	308 (89.2)	PFS/Yes	230 (100)/115 (100)	16.8 × 14.8 months *P* = 0.6	11.1 × 6.7 months *P* < 0.001
LUX-LUNG VI	364	Afatinib (*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

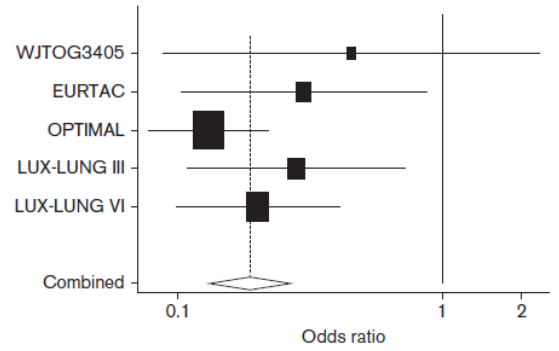
EGFR mutation, where subgroup analysis was carried out according to the status of the EGFR mutation with respect to PFS. Among the patients without the EGFR mutation (n= 230), there was no PFS gain compared with the control group [HR = 1.170 (95% CI = 0.48–2.83), P =0728], (Q =0.008, P= 0.931) (Fig.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

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

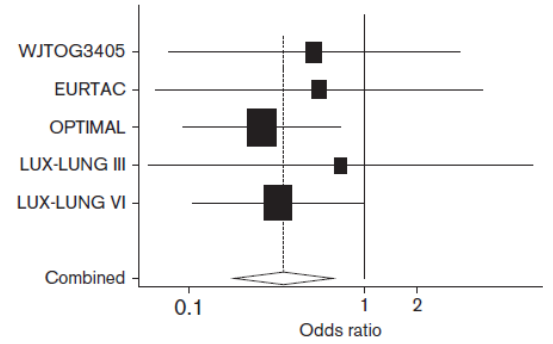
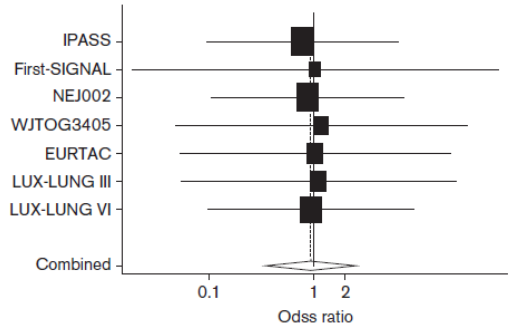
Subgroup	Study	HR (95% CI)	HR bundled (95% CI)
Smokers	WJTOG3405	0.57 (0.29–1.12)	0.29 (0.14–0.62)
	OPTIMAL	0.21 (0.09–0.49)	
	EURTAC	0.56 (0.15–2.15)	
	LUX-LUNG III	1.04 (0.54–1.98)	
	LUX-LUNG VI	0.46 (0.22–1.00)	
Nonsmokers	WJTOG3405	0.46 (0.28–0.73)	0.20 (0.15–0.27)
	OPTIMAL	0.14 (0.08–0.25)	
	EURTAC	0.24 (0.15–0.39)	
	LUX-LUNG III	0.47 (0.33–0.67)	
	LUX-LUNG VI	0.24 (0.16–0.34)	
Adenocarcinoma	OPTIMAL	0.17 (0.11–0.28)	0.19 (0.12–0.30)
	EURTAC	0.37 (0.24–0.56)	
Nonadenocarcinoma	OPTIMAL	0.22 (006–0.73)	0.22 (0.06–0.80)
	EURTAC	0.27 (0.05–1.44)	
Phase IIIb	WJTOG3405	0.333 (0.203–0.544)	0.20 (0.13–0.31)
	OPTIMAL	0.18 (0.11–0.28)	
Phase IV	WJTOG3405	0.333 (0203–0.544)	0.32 (0.13–0.78)
	OPTIMAL	0.27 (0.06–1.16)	
ECOG 0	OPTIMAL	0.16 (0.10–0.26)	0.19 (0.30–0.27)
	EURTAC	0.26 (0.12–0.59)	
	LUX-LUNG III	0.50 (0.31–0.82)	
	LUX-LUNG VI	0.22 (0.12–0.41)	
ECOG 1	OPTIMAL	0.16 (0.10–0.26)	0.21 (0.15–0.30)
	EURTAC	0.37 (0.22–0.62)	
	LUX-LUNG III	0.63 (0.43–0.91)	
	LUX-LUNG VI	0.29 (020–0.43)	
ECO 2	OPTIMAL	0.21 (0.04–1.28)	0.30 (0.04–1.95)
	EURTAC	0.48 (0.15–1.48)	
Feminine	WJTOG3405	0.671 (0.337–1.334)	0.18 (0.13–0.25)
	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.24)	
	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)	
Masculine	WJTOG3405	0.418 (0.267–0.654)	0.35 (0.21–0.59)
	OPTIMAL	0.26 (0.14–0.50)	
	EURTAC	0.38 (0.17–0.84)	
	LUX-LUNG III	0.54 (0.38–0.78)	
	LUX-LUNG VI	0.36 (0.21–0.63)	
EGFR wild type	First-SIGNAL	1.419 (0.817–2.466)	–
Mutation: exon 19 del	WJTOG3405	0.453 (0.268–0.768)	0.19 (0.14–0.25)
	EURTAC	0.30 (0.18–0.50)	
	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.25)	
	LUX-LUNG III	0.28 (0.18–0.44)	
	LUX-LUNG VI	0.20 (0.13–0.33)	
Mutation: L858R/exon 21	WJTOG3405	0.514 (0.294–0.899)	0.34 (0.20–0.60)
	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)	
Mutation Del19/L858R uncommon	LUX-LUNG III	0.47 (0.34–0.65)	–

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

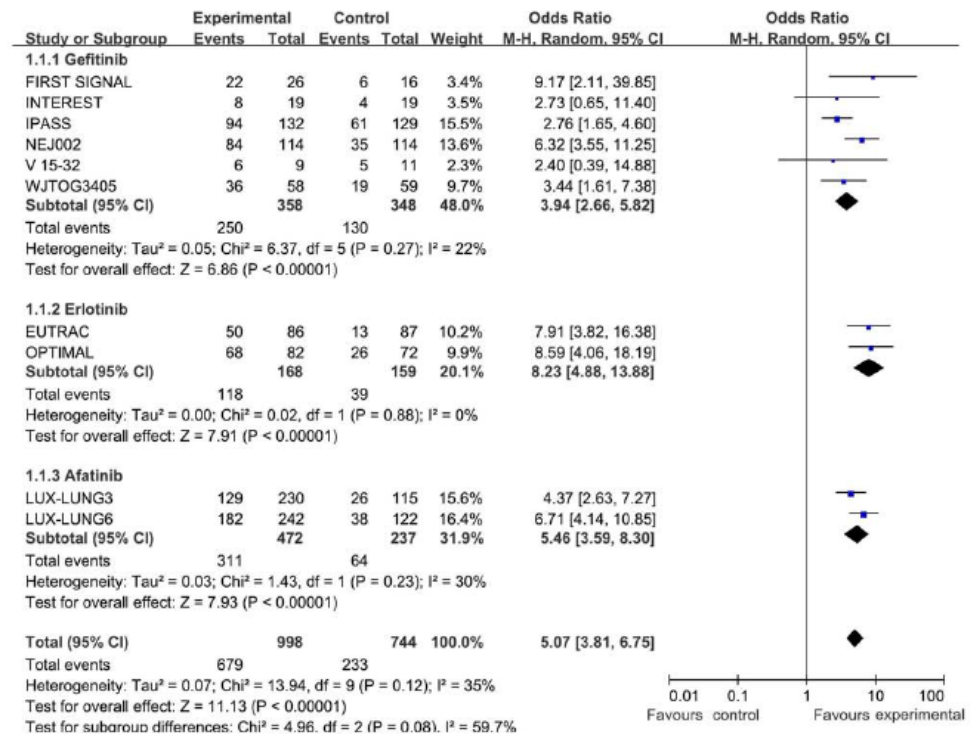
Fig. 3



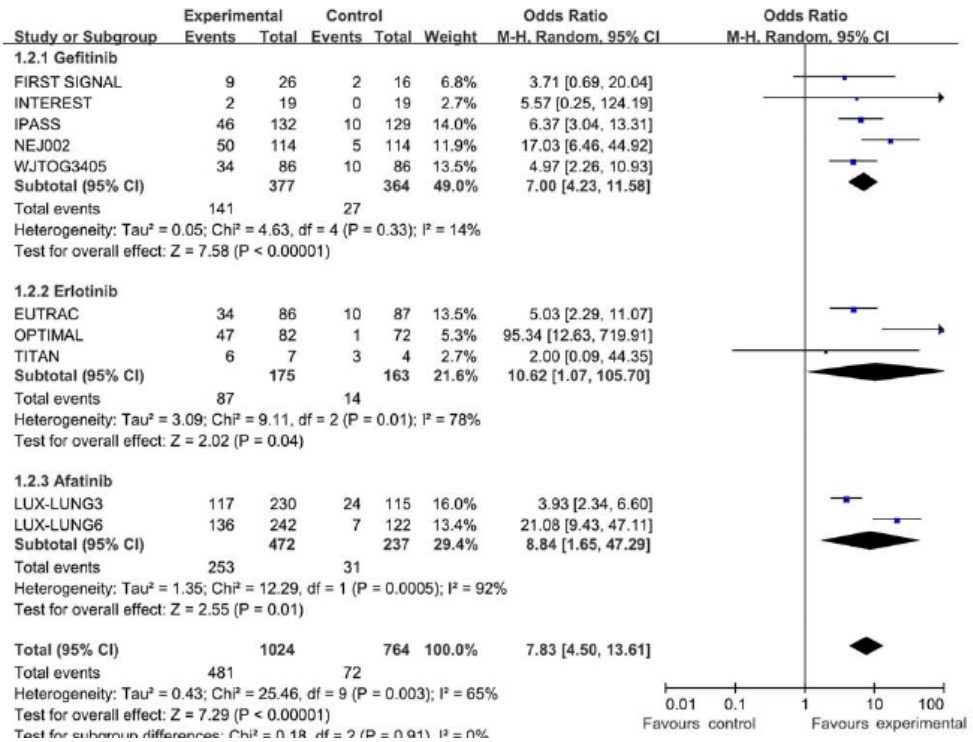
Progression-free survival in patients with the EGFR mutation (del Exon 19 mutation). Odds ratio = 0.187 (0.131–0.267, $P < 0.0001$); heterogeneity test: $Q = 4.436$ $P = 0.35$. EGFR, epidermal growth factor receptor.

	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 EGFRTKI 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 [27]. Network Meta-	1. Fragestellung Several EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are currently available as treatment for patients with advanced

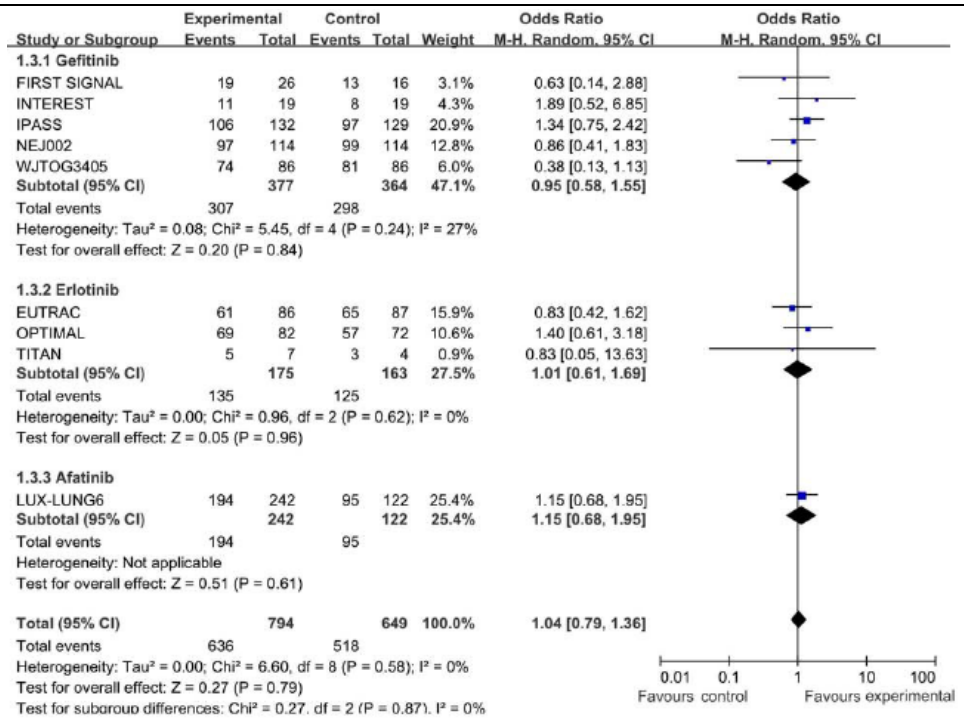
Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations **Ellis PM et al. 2015 [13].** Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review	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 EGFRmutation 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 pemetrxed/ 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/Ptienten (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 | Geftinib | 2012 | 399 | Previously treated | 68 TKI, tyrosine kinase inhibitors; TC, carboplatin plus palitaxel; 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**



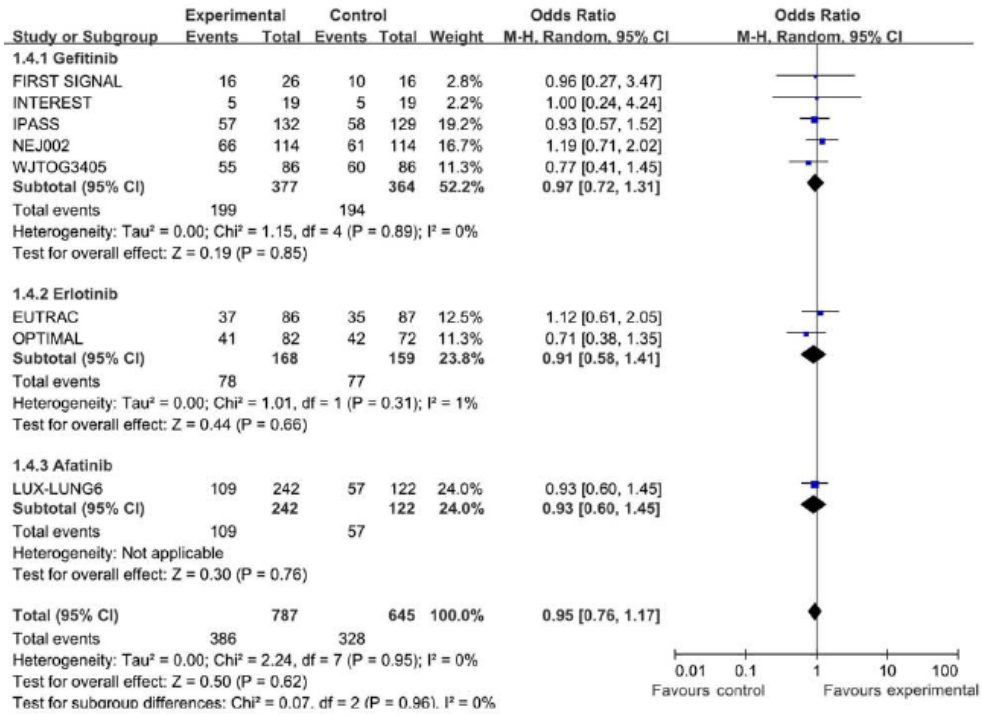
1-year PFS



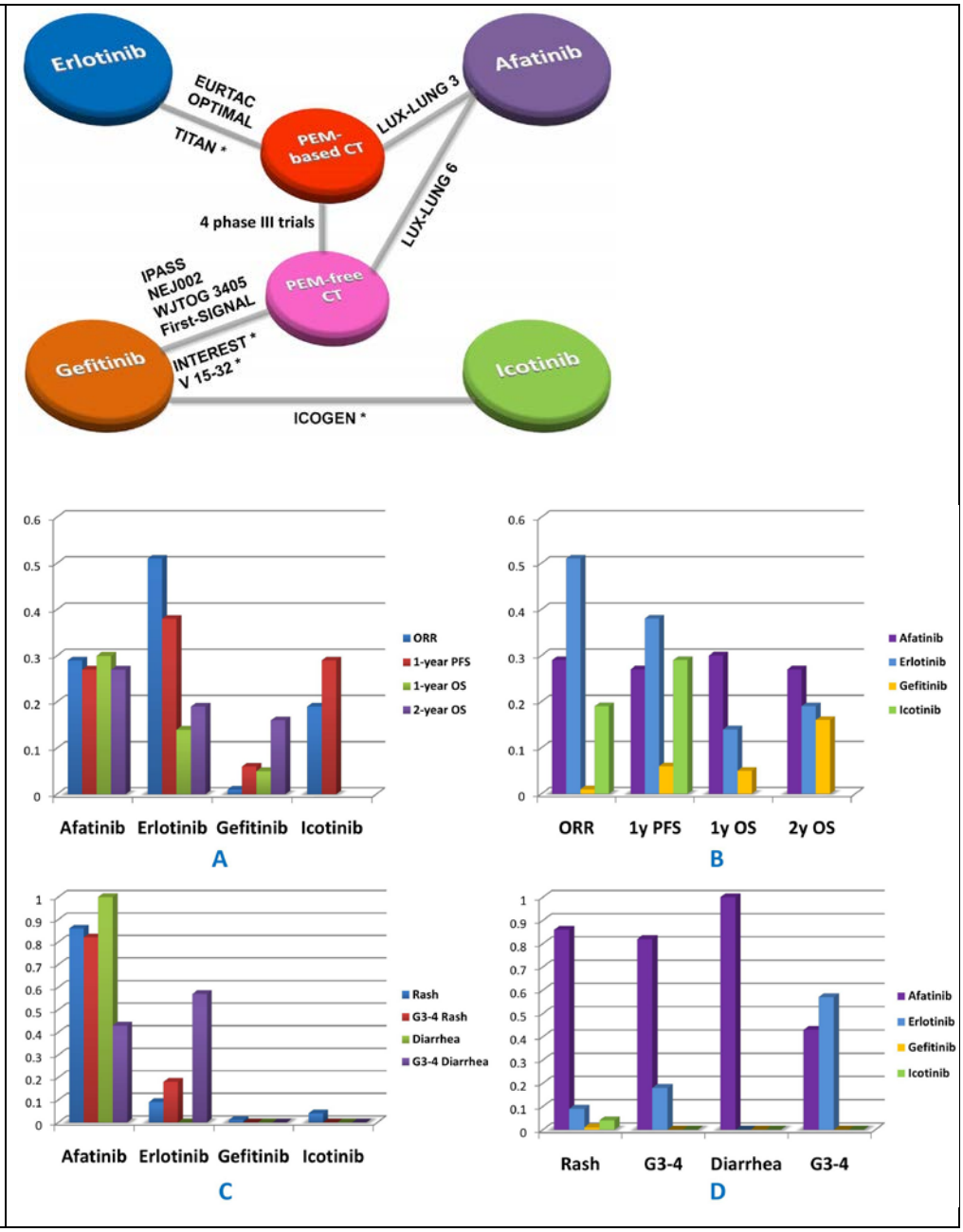
1-year OS

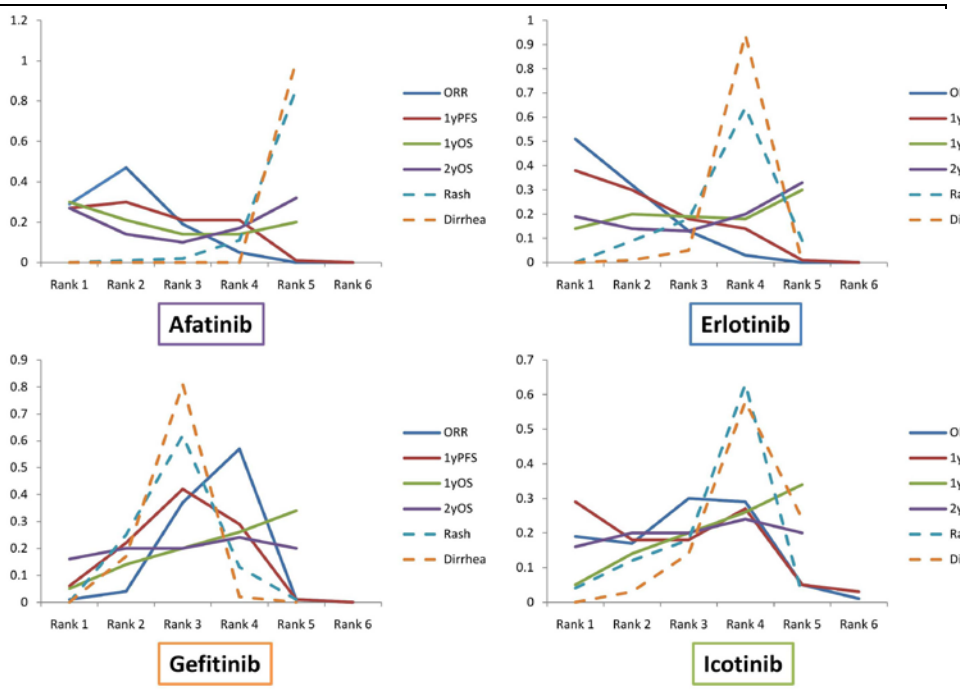


2-year OS



Network established for multiple treatment comparisons


Erlotinib
Afatinib
EURTAC
OPTIMAL
TITAN *
PEM-based CT
LUX-LUNG 3
LUX-LUNG 6
4 phase III trials
IPASS
NEJ002
WJTOG 3405
First-SIGNAL
PEM-free CT
Gefitinib
INTEREST *
V 15-32 *
Icotinib
ICOGEN *
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
ORR
1-year PFS
1-year OS
2-year OS
Afatinib Erlotinib Gefitinib Icotinib
A
ORR 1y PFS 1y OS 2y OS
Afatinib
Erlotinib
Gefitinib
Icotinib
B
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
Rash
G3-4 Rash
Diarrhea
G3-4 Diarrhea
Afatinib Erlotinib Gefitinib Icotinib
C
Rash G3-4 Diarrhea G3-4
Afatinib
Erlotinib
Gefitinib
Icotinib
D



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.

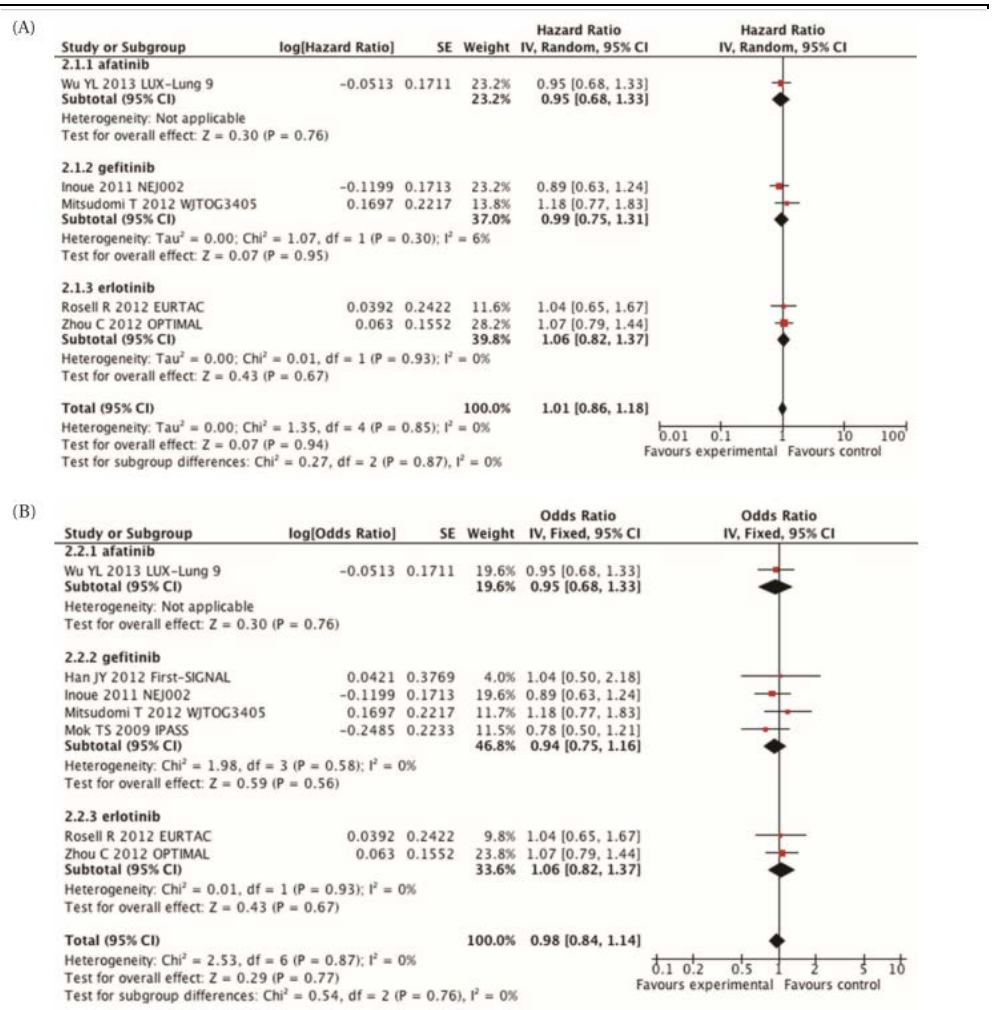
Ellis PM et al. 2015 [13].

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

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 **Yu Y et al., 2012 [55].** 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	(nsclc) patients—unselected, selected, and molecularly selected—in three treatment settings: first line, second line, and maintenance.
	2. Methodik **Population:** NSCLC; patients—unselected, selected, and molecularly selected. In the unselected group, any nsclc 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 mo lecularly selected group, patients were included if their tumours tested positive for an EGFR mutation. **Intervention:** EGFR-TKI (first line, second line, and maintenance) **Komparator:** nicht präspezifiziert **Endpunkte:** nicht präspezifiziert **Suchzeitraum:** 2006 - 3/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 96, nur RCT **Qualitätsbewertung der Studien:** nicht durchgeführt **Heterogenitätsuntersuchungen:** chi-Quadrat , I^2 **Ergebnisdarstellung** Überwiegend qualitatives Review
	3. **Ergebnisdarstellung** Hinweis: Überwiegend qualitatives Review 1. **Linie** Molecularly Selected Populations: Seven trials used an egfr inhibitor in molecularly selected patients with stage iiib/iv nsclc. One trial selected patients on the basis of egfr protein overexpression (assessed by immunohis- tochemistry) or increased gene copy number (assessed by fluorescence in situ hybridization, Table iii). Six tri- als 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 chemo-therapy 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 im- provement 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 status36,38 resulted in similar findings [hr: 0.38; 95% ci: 0.31 to 0.46; 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 num-ber53. 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 group 53. 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.



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

2. Linie

Molecularly Selected Populations: EGFR Inhibitor Compared with Chemotherapy: One study compared the use of an egfr inhibitor with the use of chemotherapy in pa tients known to be EGFR wild-type. The trial specifically excluded crossover to the other treatment at the time of progression. Compared with erlotinib, docetaxel was associated with an improved pfs (hr: 0.71; 95% ci: 0.53 to 0.95; p = 0.02). The primary outcome in the trial was os, which was also significant for docetaxel at 8.2 months compared with 5.4 months for erlotinib (hr: 0.73; 95% ci: 0.53 to 1.00; p = 0.05; Table VIII).

TABLE VIII Second-line epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor trials in molecularly selected populations

Reference (study details)	Patients (*n*)		Treatment (CR+PR)	Response rate	Median survival	
	Enrolled	Analyzed			Progression-free	Overall
Second-line EGFR inhibitor compared with chemotherapy in molecularly selected patients						
Garassino *et al.*, 2013[100] (TAILOR, phase III)	112		Erlotinib 150 mg daily	Not reported	2.4 Months	5.4 Months
	110		Docetaxel 75 mg/m^2		2.9 Months HR: 0.71; 95% CI: 0.53 to 0.95 (*p*=0.02)	8.2 Months HR: 0.73; 95% CI: 0.53 to 1.00 (*p*=0.05)
Second-line EGFR inhibitor plus another agent compared with EGFR inhibitor in molecularly selected patients						
Gitlitz *et al.*, 2011[101] (APRICOT-L, phase II, abstract)	120		Erlotinib 150 mg daily plus apricoxib 400 mg daily	Not reported	TTP: 2.1 months	5.6 Months
	176		Placebo plus erlotinib 150 mg daily		TTP: 1.8 months HR: 0.5 (*p*=0.018)	5.9 Months HR: 0.4 (*p*=0.025)
Belani *et al.*, 2013[102] (phase II)	18		PF-3512676 (0.20 mg/kg) plus erlotinib 150 mg daily	Not reported	1.6 Months	6.4 Months
	21		Erlotinib 150 mg daily		1.7 Months HR: 1.00; 95% CI: 0.5 to 2.0 (*p*=0.9335)	4.7 Months HR: 1.3; 95% CI: 0.6 to 2.8 (*p*=0.4925)
Second-line EGFR inhibitor compared with EGFR inhibitor in molecularly selected patients						
Kim *et al.*, 2012[103] (phase II)	48		Gefitinib 250 mg daily	47.9%	4.9 Months	Not reached
	48		Erlotinib 150 mg daily	39.6%	3.1 Months (*p*=0.336)	

CR = complete response; PR = partial response; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; TTP = time to progression.

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 nsclc. Patients who are EGFR mutation–positive should be treated with an 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.

5. Hinweis der FBMed

   Es ist keine Qualitätsbewertung der Primärstudien dargelegt.

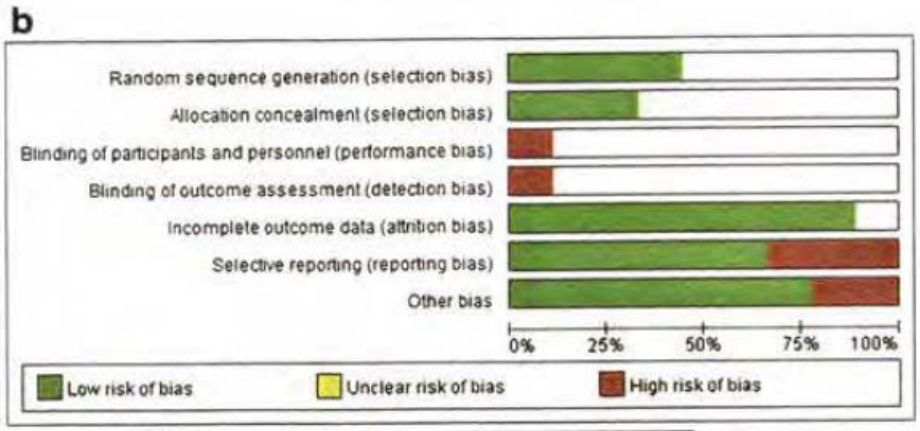
Yu Y et al., 2012 [55].

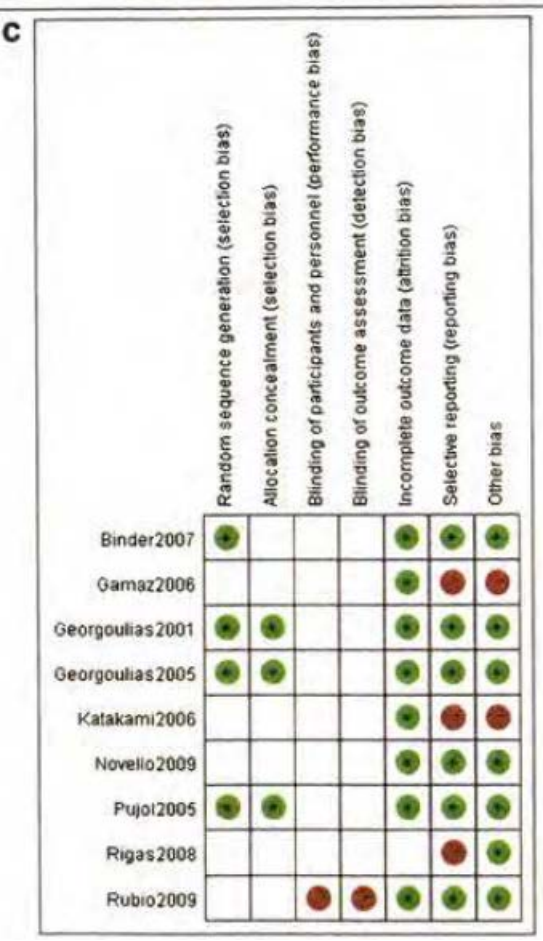
Non-platinum regimens of

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).

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 **Sun L et.al., 2015 [49].** 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	**2. Methodik** **Population:** cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III-IV stage and patients must be chemotherapy naive **Intervention:** gemcitabine plus docetaxel (GD regimens) **Komparator:** cisplatin or carboplatin combined with a cytotoxic drug (platinum-based regimens) **Endpunkte:** OS, TTP, ORR, toxicity **Suchzeitraum**: up to 2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 9 (n=2.658) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool **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% x [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.
	3. Ergebnisdarstellung


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
0%
25%
50%
75%
100%
Low risk of bias
Unclear risk of bias
High risk of bias


c
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
Binder2007
Gamaz2006
Georgoulias2001
Georgoulias2005
Katakami2006
Novello2009
Pujol2005
Rigas2008
Rubio2009

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/m2, 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/m2 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
Georgoulias2005	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
Georgoulias2001	P	DOC 100 mg/m^2 d1 + DDP 80 mg/m2 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):

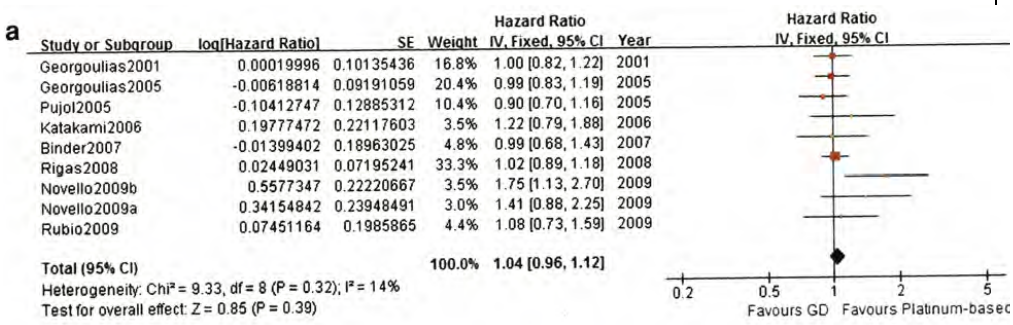
statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (HR = 1.12, 95% CI= 1.02-1.24, p = 0.02)

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 = 0.96-1.1 2. 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 [49]. 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 **Soria JC et al., 2013 [48].** Systematic Review and meta-analysis of	**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):**

randomised, phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer

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 I^2 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

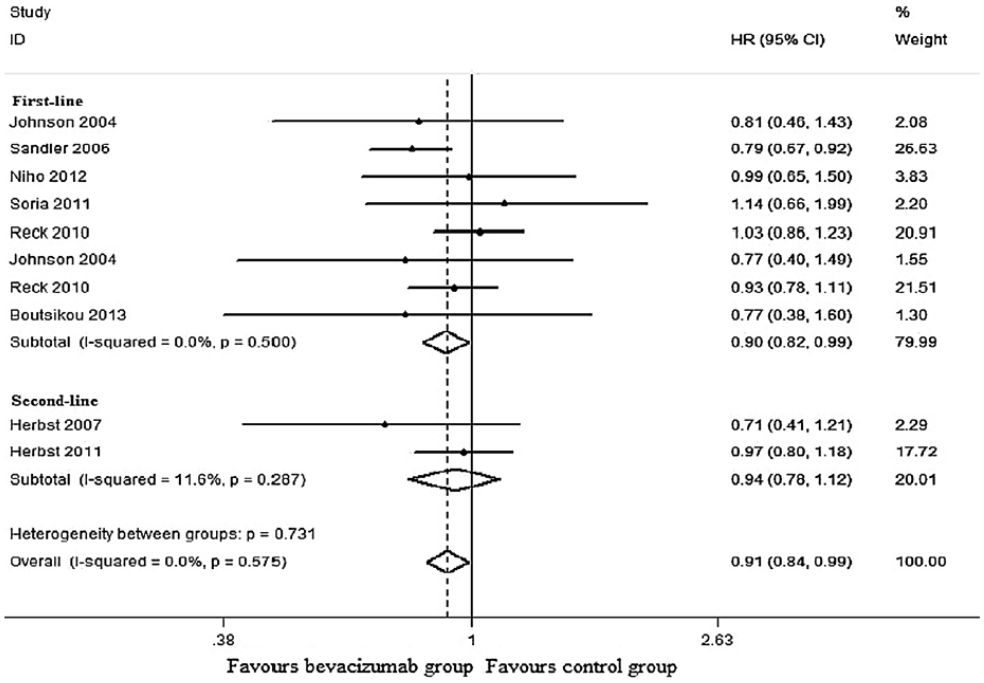
Kein Publikationsbias

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

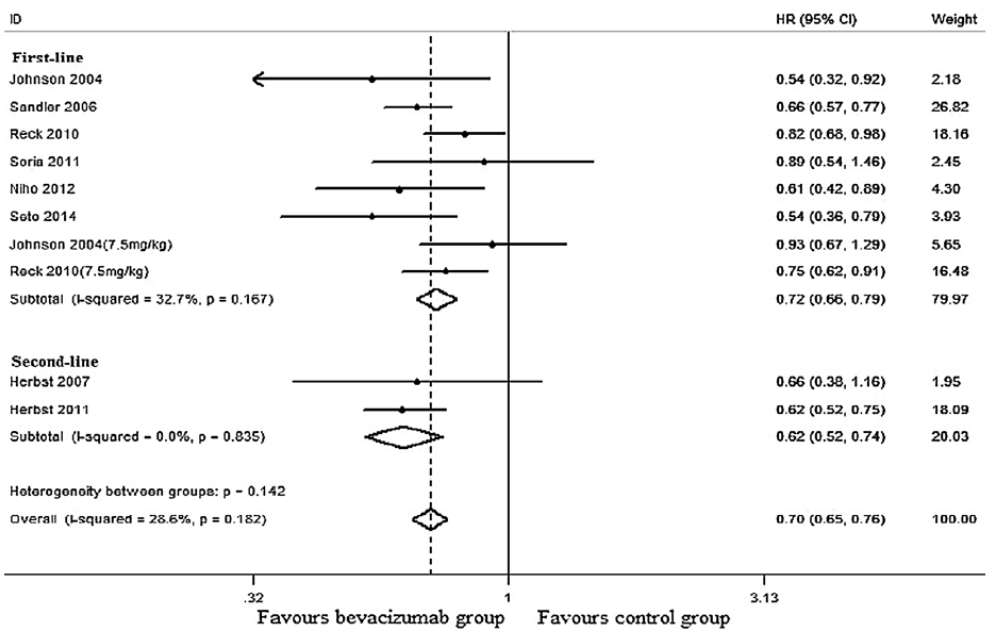
indexes, and a fixed-effects model was used.

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)



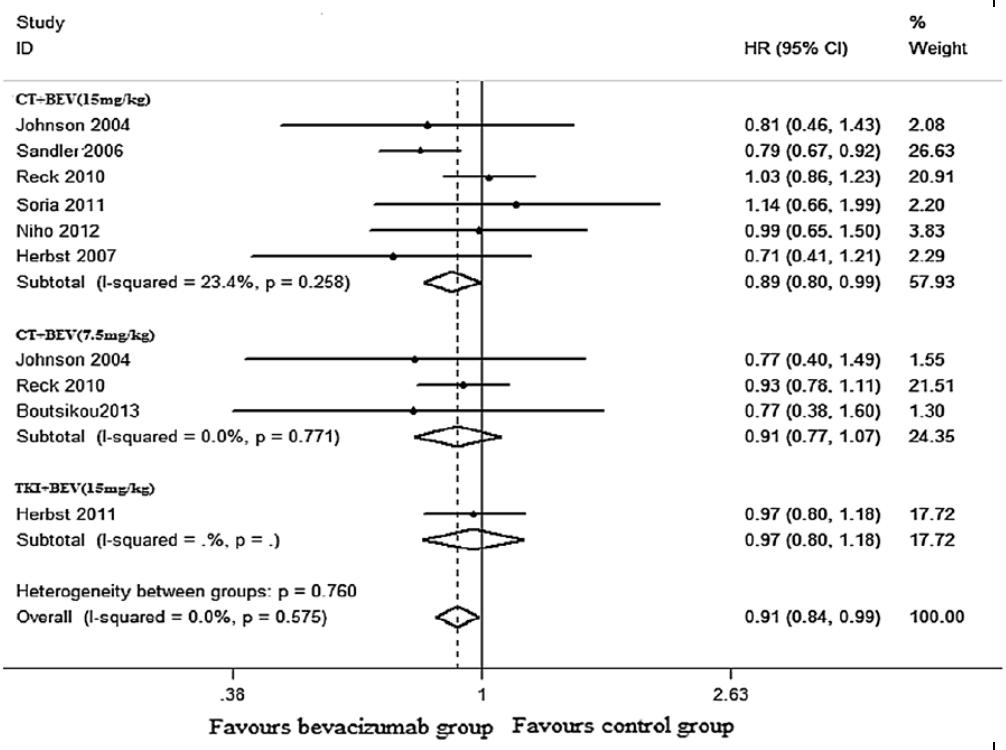
ORR (alle 9 RCTs): stat. signifikanter Vorteil für die Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinie (RR 1.58, 95 % CI 1.28–1.95, P<0.001). If the JO25567 trial was excluded from the sensitivity analysis because of moderate heterogeneity (I2 =

65.2 %) in the analysis of ORR, the heterogeneity decreased, with the heterogeneity decreased, with I^2 = 11.5 %, and the ORR results did not change significantly (RR 1.79, 95 % CI 1.57–2.04, P<0.001).

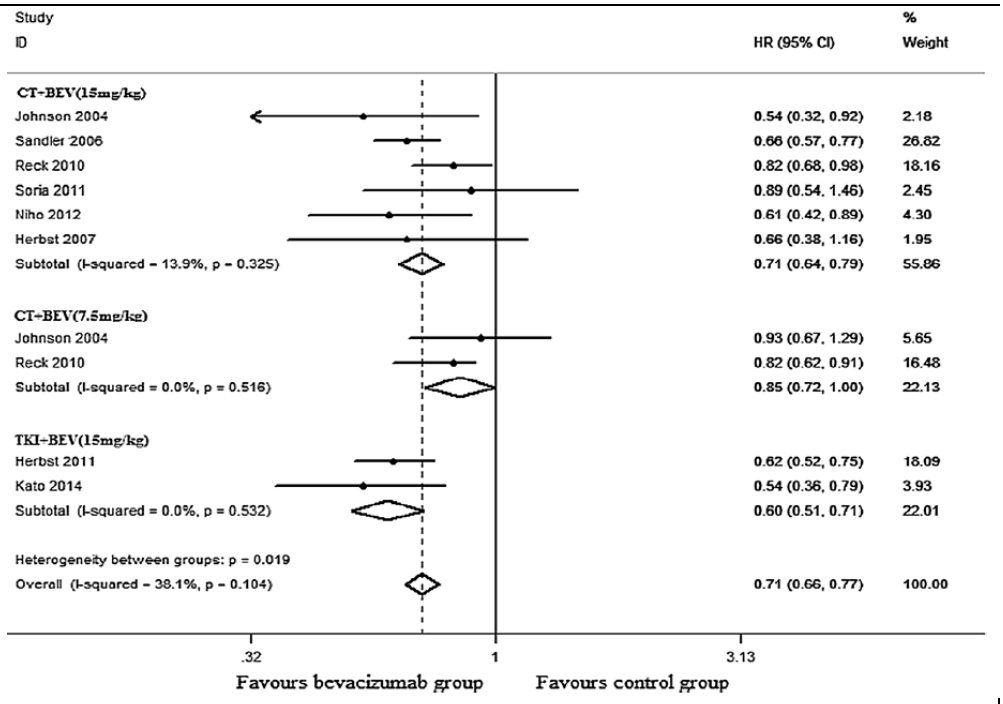
<u>Unterscheidung nach Kombinationspartner</u>

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 [48]. Systematic Review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials	**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

adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer **Mörth C et al., 2014 [31].** 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	**Population:** patients with inoperable locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic NSCLC **Intervention:** first-line bevacizumab plus platinum-based chemotherapy **Komparator:** chemotherapy alone (platinum-based) without bevacizumab **Endpunkte:** OS, PFS **Suchzeitraum:** bis 04/ 2009 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 4 Phase II und III Studien (2 194) **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. **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
	3. Ergebnisdarstellung

Siehe auch:

Luo et al. 2015 [29].

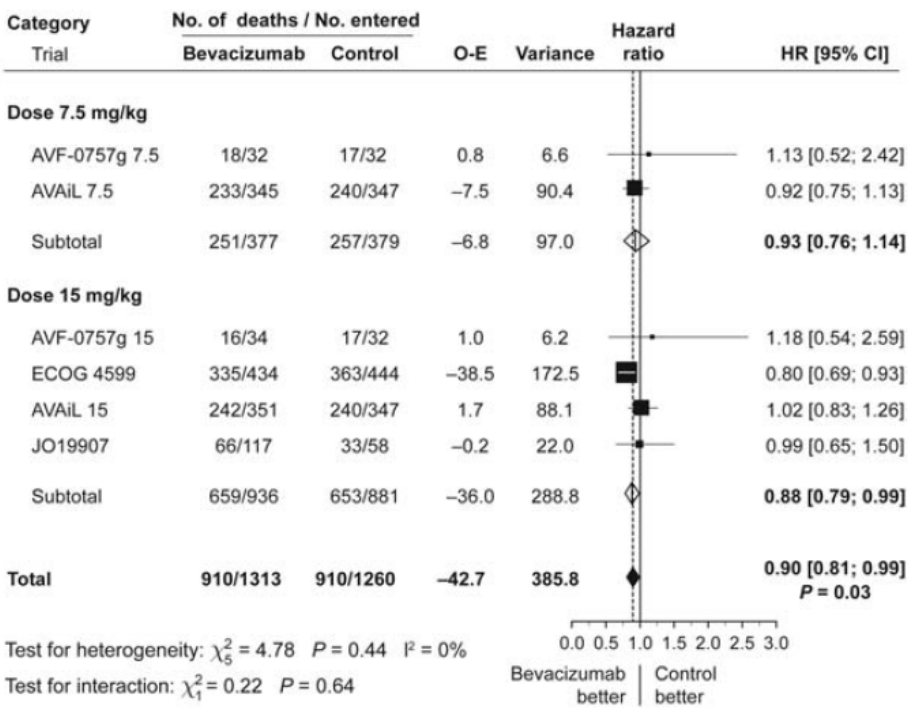
Trial	Design, main inclusion/exclusion criteria, primary end point	Treatment arms[a]	*N* analysed /randomly assigned patients
AVF-0757g [24]	Design: open-label, parallel-group, multicentre, blinded assessment phase II Inclusion critera: histologically confirmed stage IIIB (with pleural effusion), stage 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.

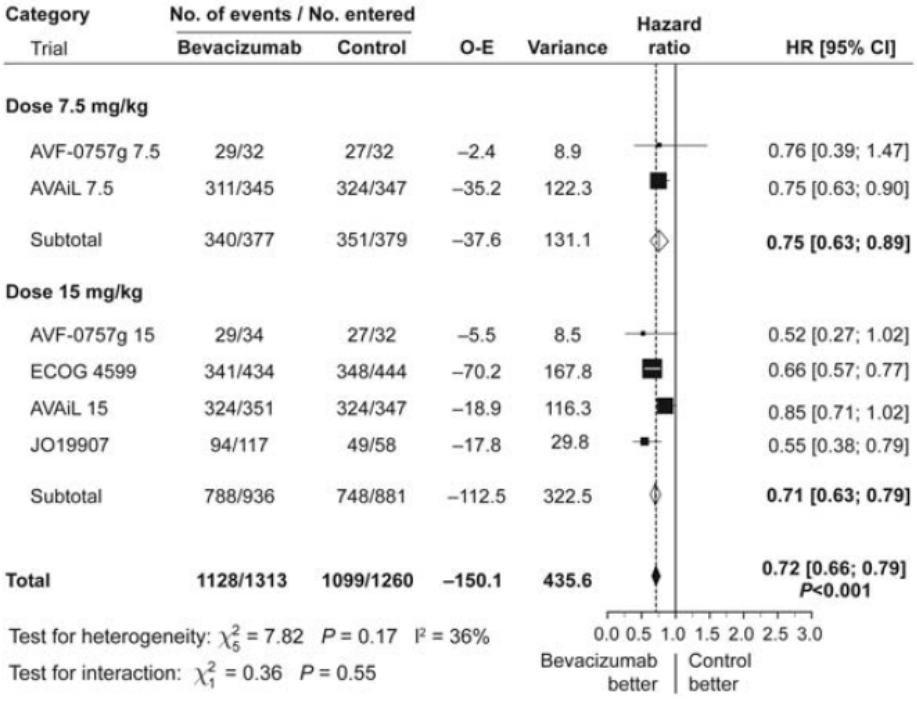
Overall survival (4 trials, 2.194 patients):

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, I^2=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

	chemotherapy alone
	4. Fazit der Autoren 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 ≤5%, compared with >5%. 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.
Mörth C et al., 2014 [31]. 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 <u>Siehe auch:</u> **Luo et al. 2015 [29].** **Li M, et.al. 2012 [26].** Pemetrexed plus platinum as the first-line	**1. Fragestellung** 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
	2. Methodik **Population:** advanced NCSLC mit PS 2 **Intervention:** combination chemotherapy **Komparator:** single agent chemotherapy **Endpunkte:** OS, PFS, ORR **Suchzeitraum:** Bis 07/213 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 12 (1114) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane's risk of bias tool **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung **<u>MÖRTH et al.</u>**

treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

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
		Carboplatin-Gemcitabine	3 AUC – 1250 mg/m^2 day 1 + 14, q4w		43
Morabito [CAPPA-2] [9]	III	Gemcitabine	1200 mg/m^2 day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	28
		Cisplatin-Gemcitabine	60–1200 mg/m2 day 1 + 8, q3w		29
Reynolds [USO-03012] [10]	III	Gemcitabine	1250 mg/m^2 day 1+ 8, q3w	Dedicated to PS 2	85
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC – 1000 mg/m^2 day 1 + 8, q3w		85
Zukin [11]	III	Pemetrexed	500 mg/m^2 day 1, q3w	Dedicated to PS 2	102
		Carboplatin-Pemetrexed	5 AUC – 500 mg/m^2 day 1, q3w		103
Comella [SICOG 9909] [14]	III	Gemcitabine	1200 mg/m^2 day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	19
		Paclitaxel	100 mg/m^2 day 1 + 8 + 15, q4w		22
		Gemcitabine-Paclitaxel	1000 mg/m^2–80 mg/m2 day 1 + 8, q3w		15
		Gemcitabine-Vinorelbine	1000 mg/m^2–25 mg/m^2 day 1 + 8, q3w		21
Georgoulias [15]	III	Docetaxel	100 mg/m^2 day 1, q3w	Subset analysis	15
		Cisplatin-Docetaxel	80 mg/m^2 day 2–100 mg/m^2 day 1, q3w		15
Hainsworth [16]	III	Docetaxel	36 mg/m2 day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	57
		Docetaxel-Gemcitabine	30 mg/m^2–800 mg/m^2 day 1 + 8 + 15, q4w		65
Le Chevalier [17]	III	Vinorelbine	30 mg/m^2 weekly	Subset analysis	46
		Cisplatin-Vinorelbine	120 mg/m^2 day 1 + 29 –> q6w, 30 mg/m^2 weekly		42
		Cisplatin-Vindesine	120 mg/m^2 day 1 + 29 –> q6w, 3 mg/m^2 weekly for 6 wk –> q2w		33
Lilenbaum [CALGB 9730] [18]	III	Paclitaxel	225 mg/m^2 day 1, q3w	Subset analysis	50
		Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC–225 mg/m2 day 1, q3w		49
Perrone [MILES] [19]	III	Vinorelbine	30 mg/m^2 day 1 + 8, q3w	Subset analysis	45
		Gemcitabine	1200 mg/m^2 day 1 + 8, q3w		41
		Vinorelbine-Gemcitabine	25–1000 mg/m^2 day 1 + 8, q3w		44
Quoix [IFCT-0501] [20]	III	Gemcitabine or Vinorelbine	1150 mg/m^2 day 1 + 8, q3w or 25 mg/m^2 day 1 + 8, q3w	Subset 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	Subset 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)

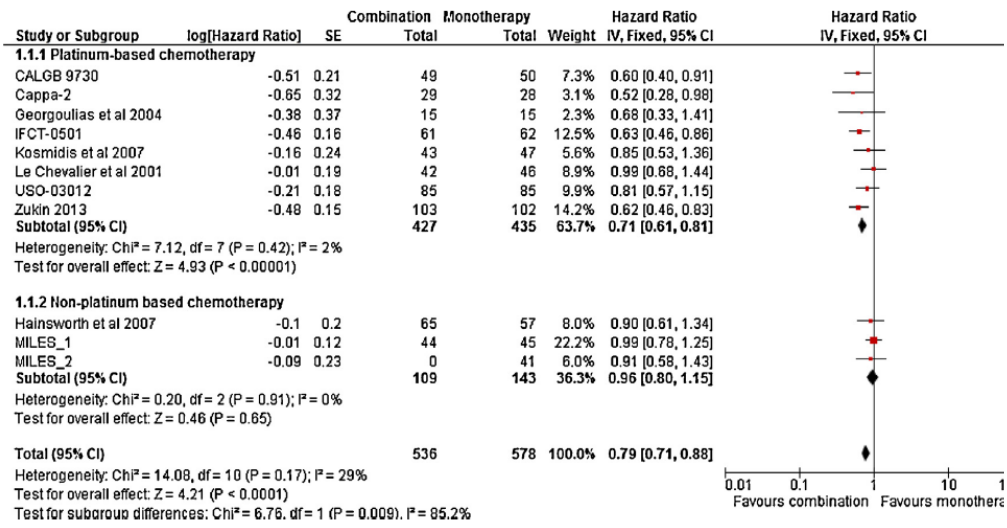


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms).The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates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

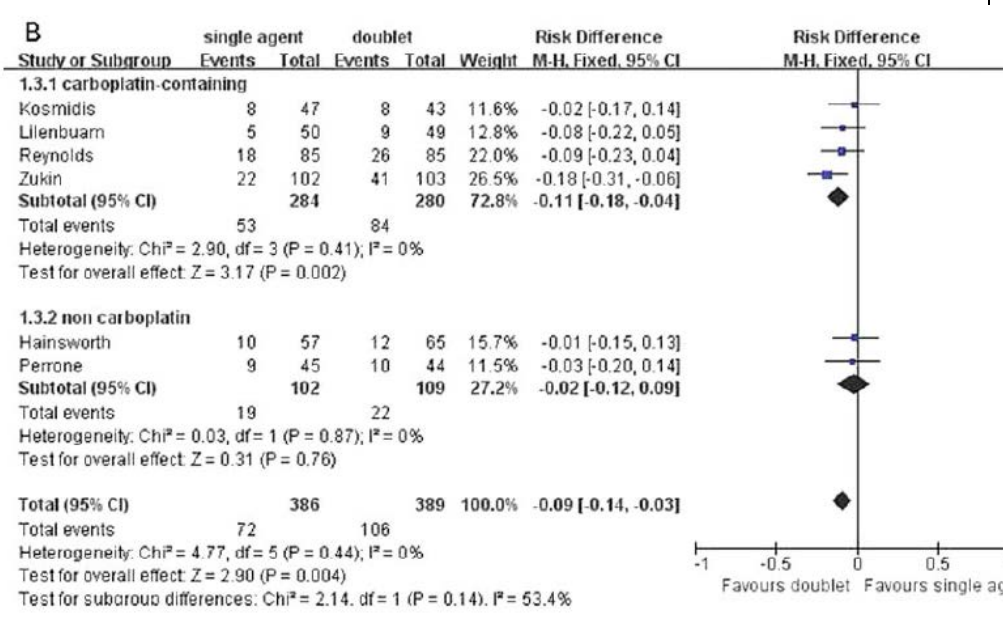
Abbreviations: No: number; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

<u>Luo et al.</u>

Mortalität:

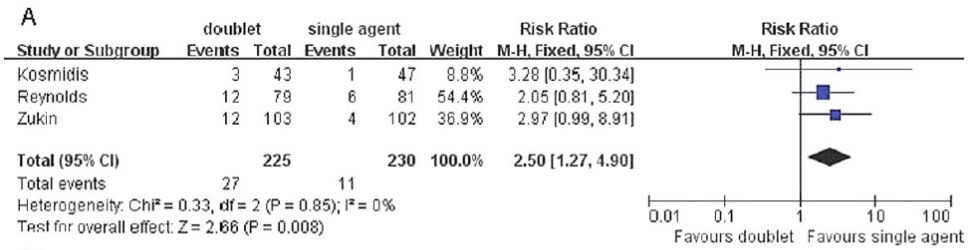
Für OS vergleichbare Ergebnisse wie Mörth et al.

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

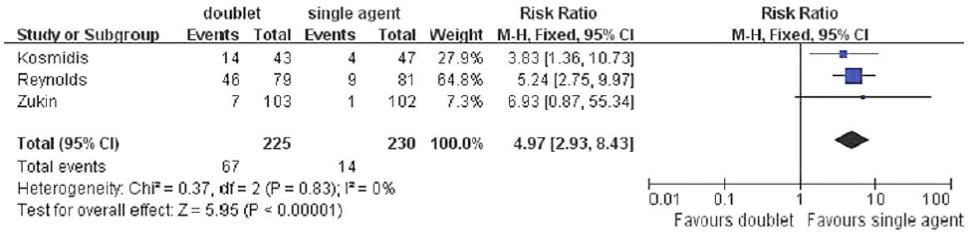


Toxizität:

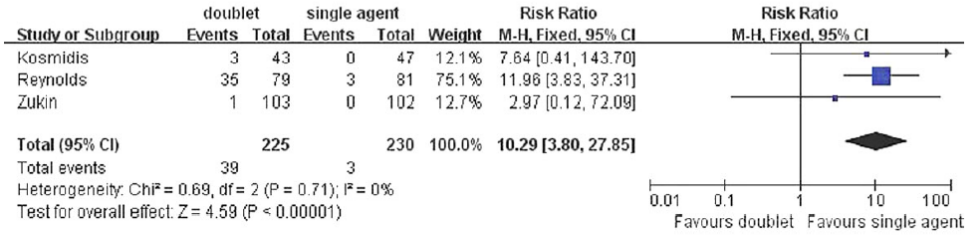
A



B



C



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

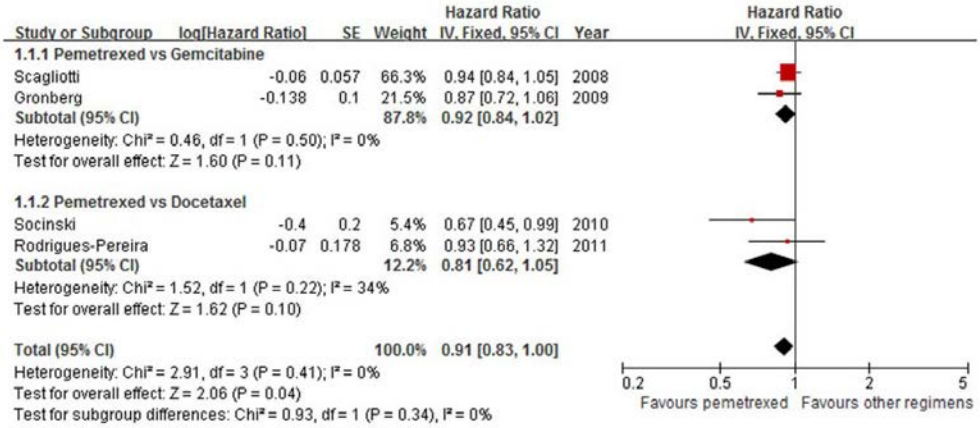
Luo et al.: In conclusion, the results from our meta-analysis imply that carboplatin-containing doublet chemotherapy may well be superior to non-carboplatin containing treatment. Additional prospective clinical trials are warranted to evaluate treatment combinations.

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

	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.
Li M, et.al. 2012 [26]. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials **Jiang J et al., 2013 [24].** Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials	**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)
	2. Methodik **Population:** previously untreated NSCLC patients stage IIIB or IV **Intervention:** pemetrexed plus cisplatin or carboplatin chemotherapy (PPC) **Komparator:** third-generation agents plus cisplatin or carboplatin regimens (PBR) **Endpunkt:** OS, PFS, Response, Toxizität **Suchzeitraum:** Bis 2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 4 (n=2518) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenität**: I^2
	3. Ergebnisdarstellung **Table 1.** Characteristics of Studies Included in the Meta-analysis. **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 **OS (4 RCTs)**: • statistisch signifikanter Vorteil der Pemetrexed-Regime (HR=0.91, 95% CI:0.83–1.00, p=0.04; I^2=0) • Subgroup analysis was conducted according to the different drugs used in PBR. Compared with gemcitabine or docetaxel plus platinum, PPC showed a

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

	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. 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.
Jiang J et al., 2013 [24]. Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials **Cui J et al., 2013 [10].** The Efficacy of Bevacizumab Compared with Other Targeted Drugs for Patients with Advanced NSCLC: A Meta-Analysis from 30 Randomized Controlled Clinical Trials	**1. Fragestellung** 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.
	2. Methodik **Population:** patients must be cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage, patients must be chemotherapy-naive **Intervention:** paclitaxel plus platinum (TP) **Komparator:** gemcitabine plus platinum (GP) **Endpunkt:** efficacy, toxicity **Suchzeitraum:** bis 2010 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 6 (n=2.793) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenität**: I^2
	3. Ergebnisdarstellung 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. Kein Publikationsbias

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/m2 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)
	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)
Smit2003 [21]	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)
	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)
Langer2007 [22]	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
	T 200 mg/m^2 d1 + C AUC 6.0 d1	54	51	74.0	PS = 2	65	18.0	92.0	6.2
Ohe2007 [23]	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
	T 200 mg/m^2 d1 + C AUC 6.0 d1	150	148	68.3	100	63	21.4	80.7	12.3
Treat2010 [24]	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 [10].

The Efficacy of Bevacizumab Compared with Other Targeted Drugs for Patients with

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

Advanced NSCLC: A Meta-Analysis from 30 Randomized Controlled Clinical Trials **Burotto M, et al., 2015 [8].** Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized 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 **Methode**: systematic review and meta-analysis of RCTs (placebo-controlled or other types of superiority trial as well as noninferiorityv trial) **Suchzeitraum**: 1999 to 2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 30 (k.A.) **Qualitätsbewertung der Primärstudien:** Jadad Score 3. Ergebnisdarstellung ***Erste Linie (chemotherapy-naıve 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 $ln(OR_{ORR})$.
**$HR_{adjusted}$ 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.

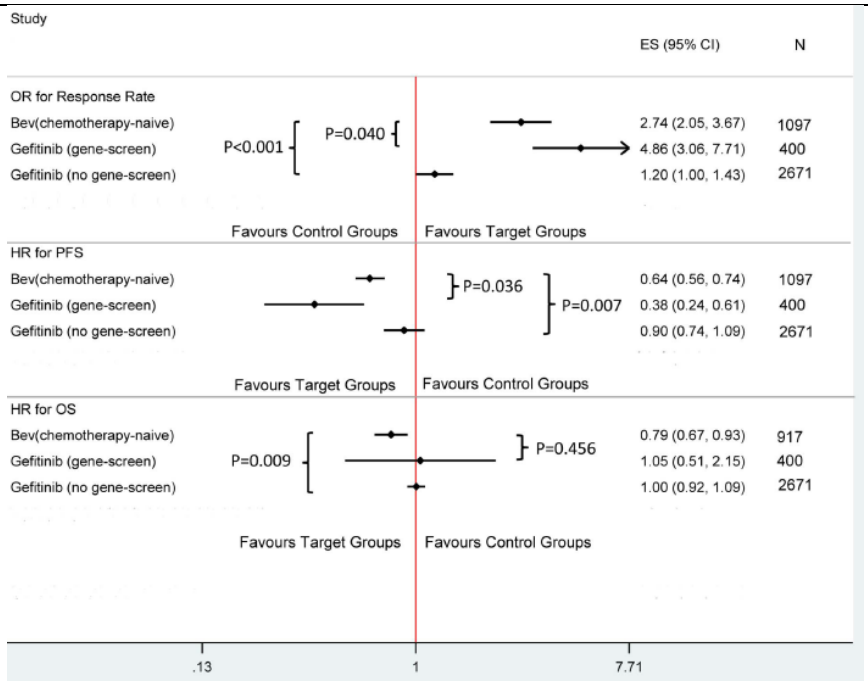


Fig. 3 Response rate, PFS, OS of Bevacizumab versus Gefitinib in NSCLC patients with different EGFR status.

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 OR_{ORR}, lower HR_{PFS}, and lower HR_{OS} among chemotherapy-naıve patients, and lower HR_{PFS} among previous treated patients. It was also found that in EGFRmutated patients, gefitinib significantly improved OR_{ORR} and reduces HR_{PFS}. However, in general patients with EGFR status untested, bevacizumab showed a clear benefit in OR_{ORR}, HR_{PFS}, as well as HR_{OS}, 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

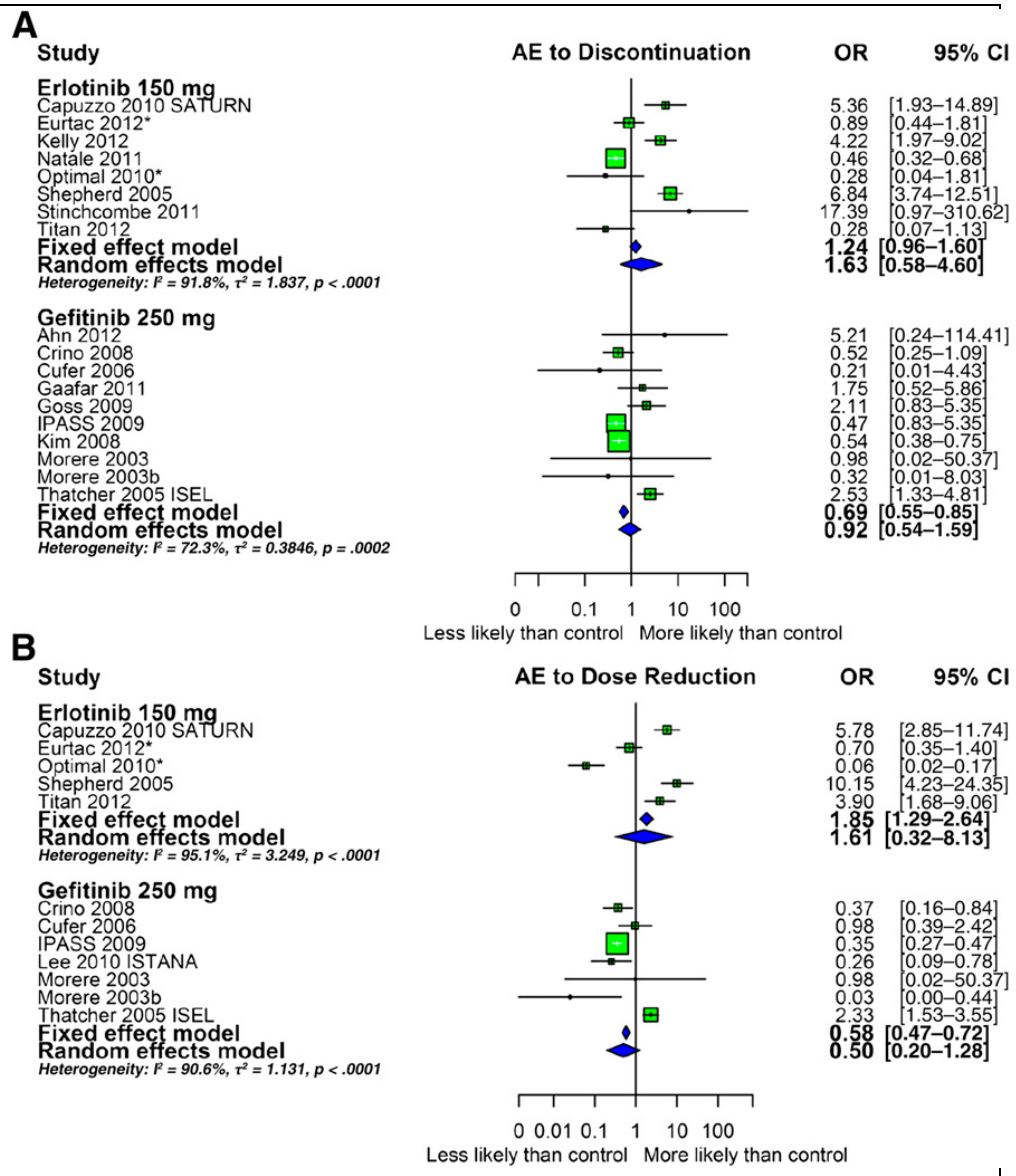
The objective of this study was to compare the efficacy and toxicity of erlotinib, gefitinib, and afatinib in NSCLC.

2. Methodik

Population: advanced or metastatic stage IIIB or IV NSCLC according to the sixth American Joint Committee on Cancer classification

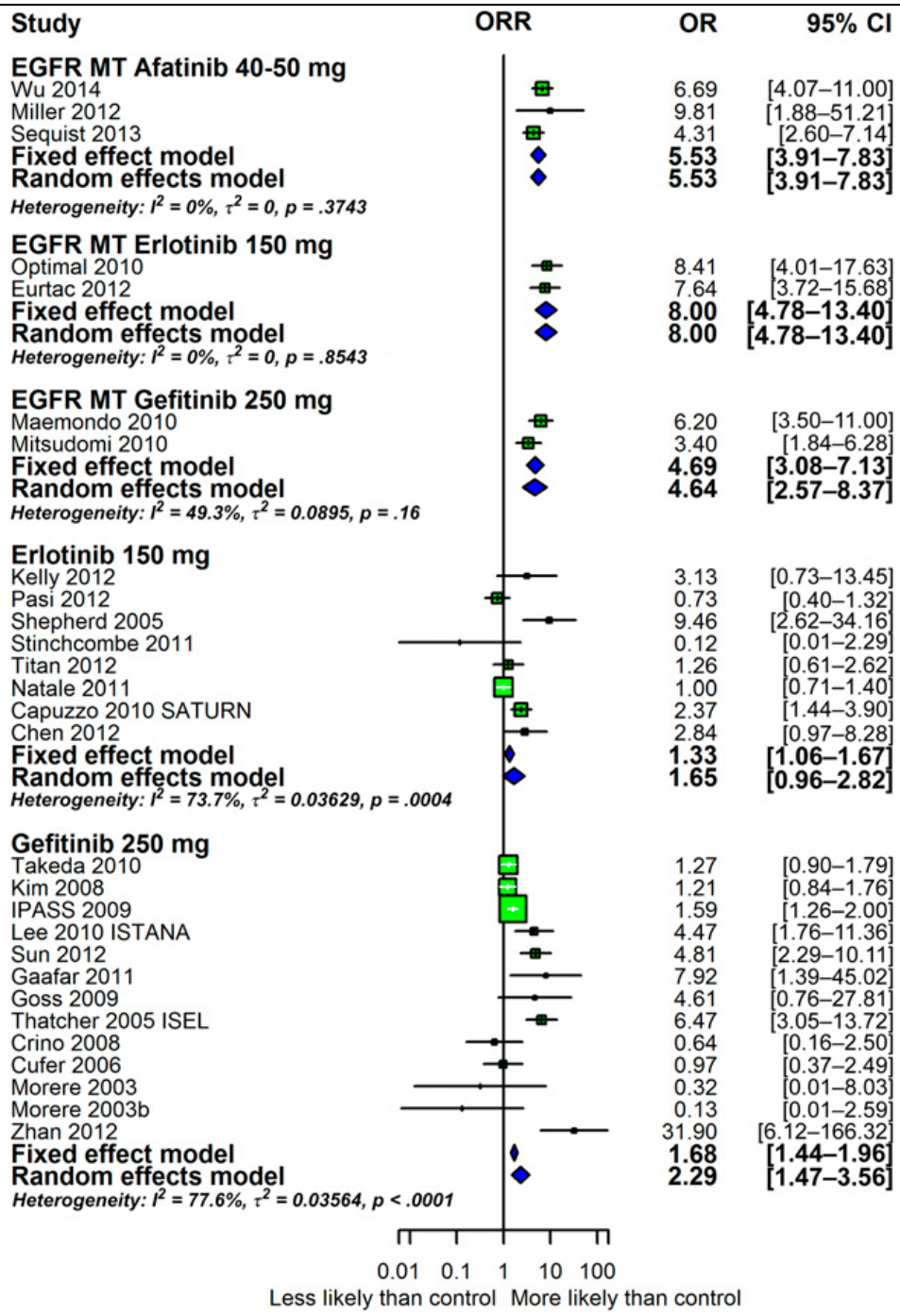
Intervention: erlotinib or gefitinib

Efficacy of Randomized Clinical Trials **Wang F et al, 2012 [50].** 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	**Komparatoren**: control arm did not receive erlotinib, gefitinib, or any other TKI **Endpunkte**: primär: PFS or OS; sekundär: nicht spezifiziert **Suchzeitraum**: 01/2003 – 12/2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** Erlotinib: 12/4 227, Gefitinib: 16/7 043 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad-Score (phase II and phase III randomized studies; the treatment arm receiving the EGFR TKI had <40 patients) **Heterogenitätsuntersuchungen**: chi-square test
	3. **Ergebnisdarstellung** **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. **Toxitizität** 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.



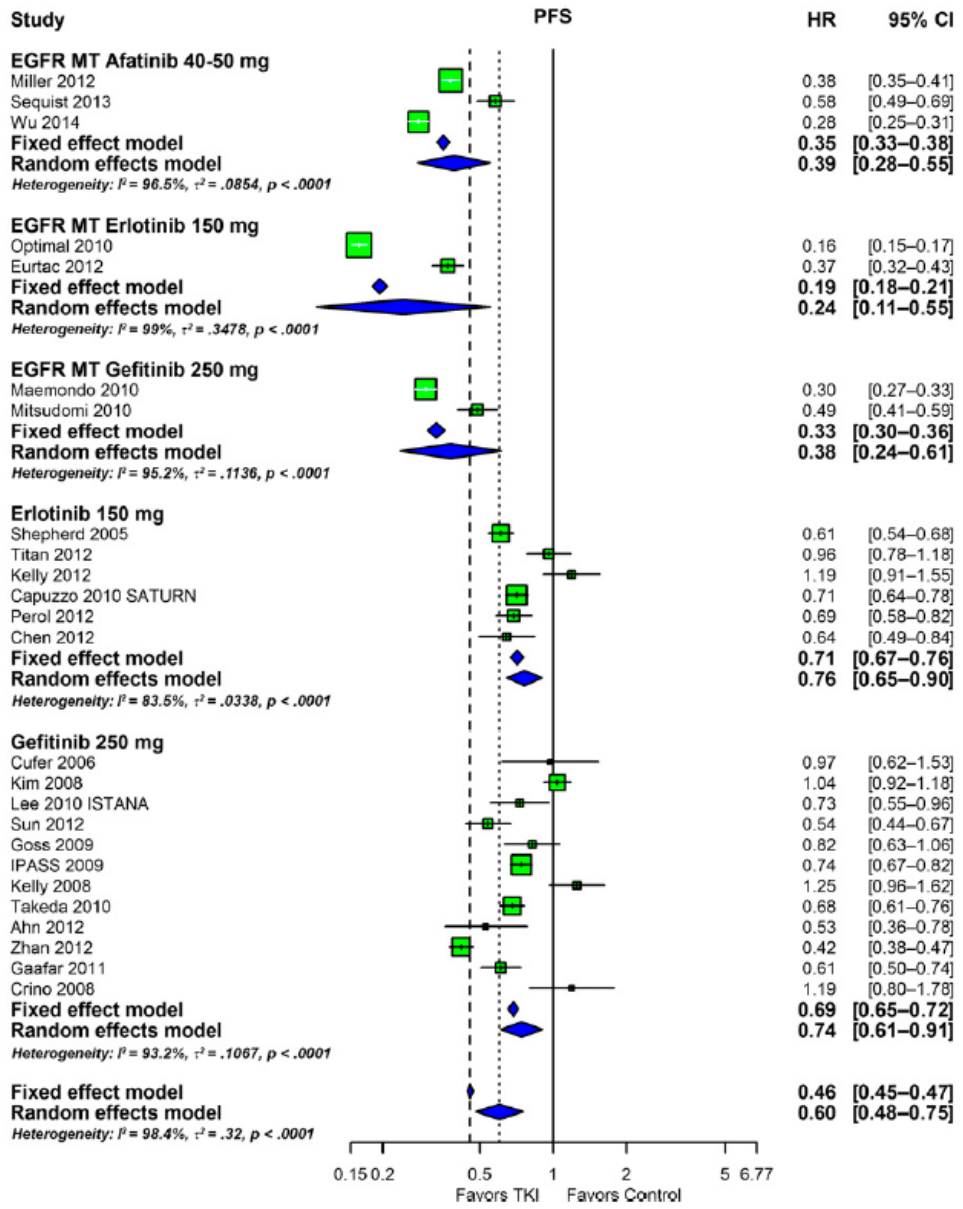
Forest plot depicting the meta-analysis using fixed-and random-effects models for drug discontinuation and dose reduction due to adverse events. An OR>1 indicates that the outcome was morelikely to occur in the arm receiving the tyrosine kinase inhibitor. (A): OR for drug discontinuation. (B): OR for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

ORR



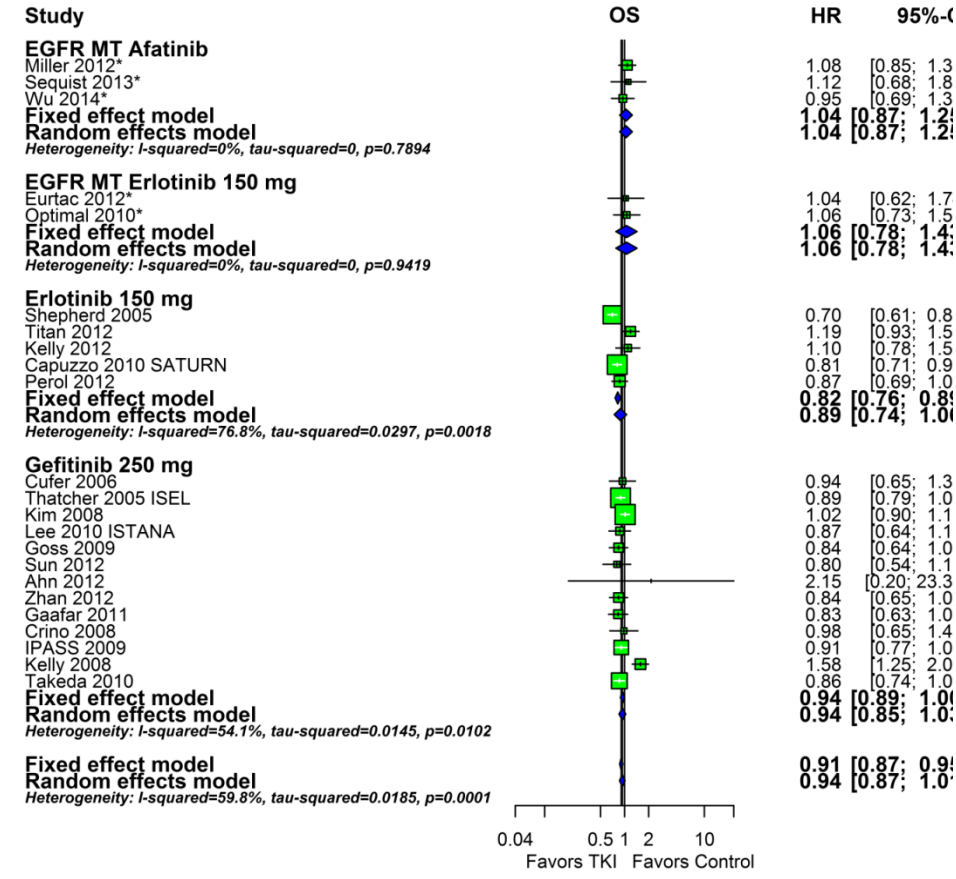
Forest plot depicting the efficacy of afatinib, erlotinib, and gefitinib in the studies evaluated as measured by ORR. An OR of > 1indicates that the arm with the tyrosine kinase inhibitor (TKI) performed better. An OR of <1 indicates that the arm with the TKI performed worse.The three groups at the top designated EGFRMT are studies that enrolled only patients with tumors harboring mutations in EGFR. The two groups at the bottom represent erlotinib and gefitinib studies conducted in all patients without prior determination of EGFR status.

PFS



Forest plot depicting the meta-analysis of the PFS HR outcome. An odds ratio of <1 indicates that the arm with the tyrosine kinase inhibitor performed better than the control.

OS (OS outcomes have poorer hazard ratios than those for PFS)



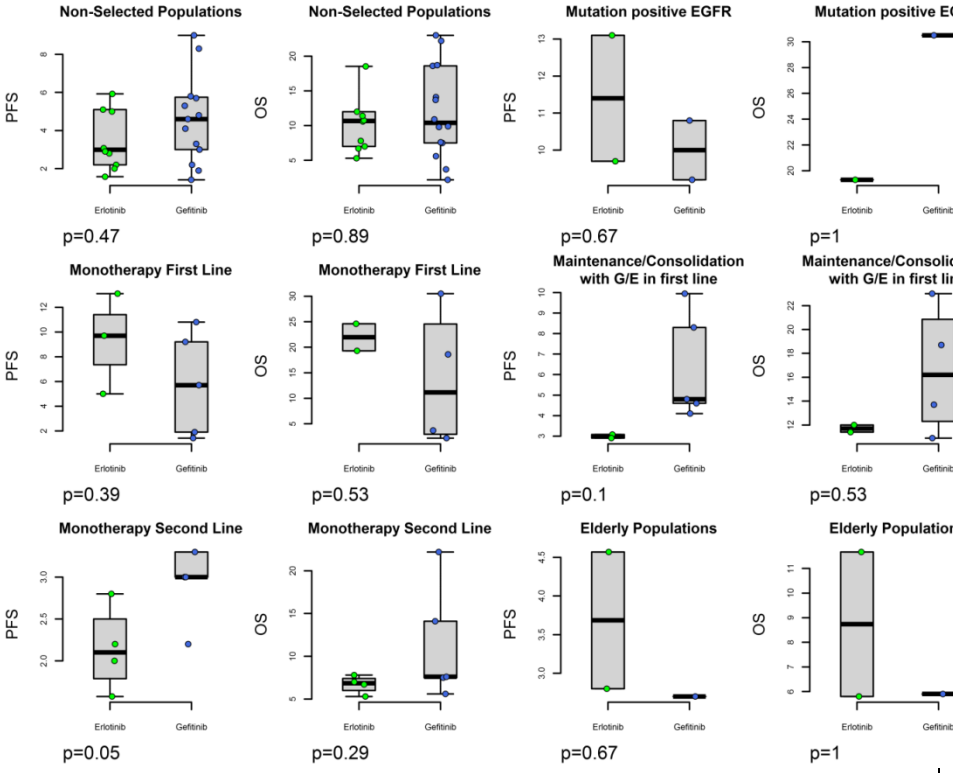


Figure S8: Efficacy analysis in all studies and in various subgroups

	comparing the efficacy of erlotinib and gefitinib. Results are presented for both reported 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.
	4. Fazit der Autoren 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. 5. Hinweise der FBMed von den Autoren: No head-to-head comparisons heterogeneity within subgroups for certain outcomes (i.e., variation between studies exists beyond that forwhich 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 *Anmerkungen der FB Med: Phase II Studien eingeschlossen, Jadad Score aber insgesamt gering DISCLOSURES: The authors indicated no financial relationships.*
Wang F et al, 2012 [50]. 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 **Al-Saleh K, et**	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik **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:** criterions: (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 criterionwas rated as yes, no or unclear. **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung

al. 2012 [1].

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

Characteristics of included studies

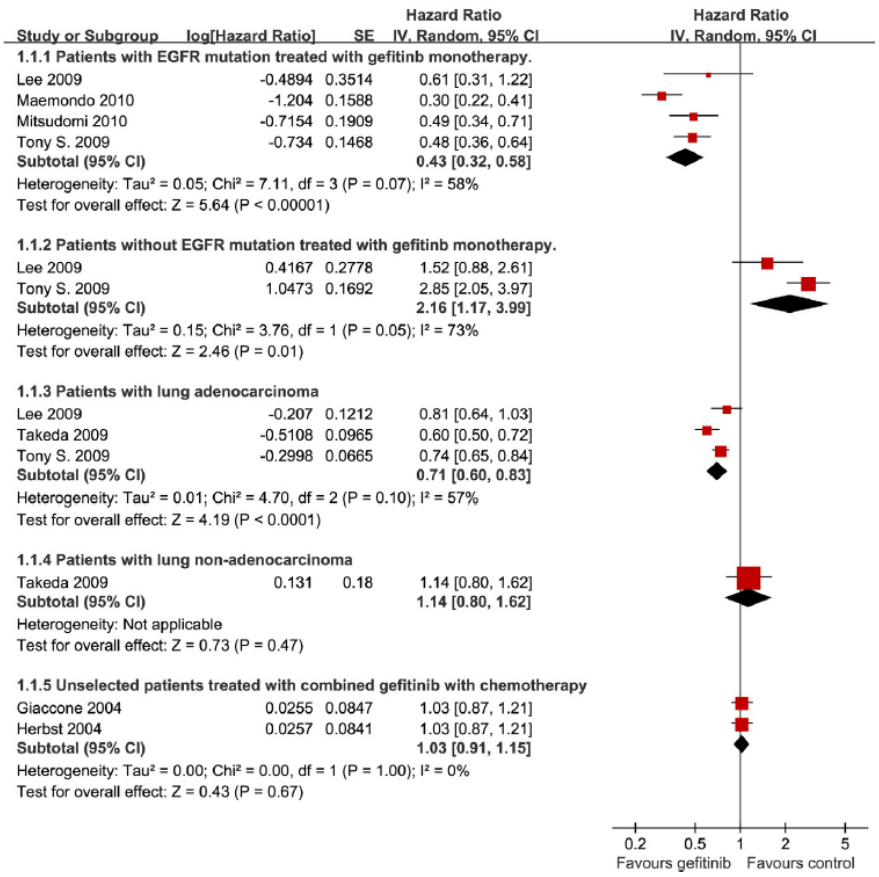
References		*n*	Gender (%)		Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity
			Male	Female						
Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy										
[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian
	C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	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.

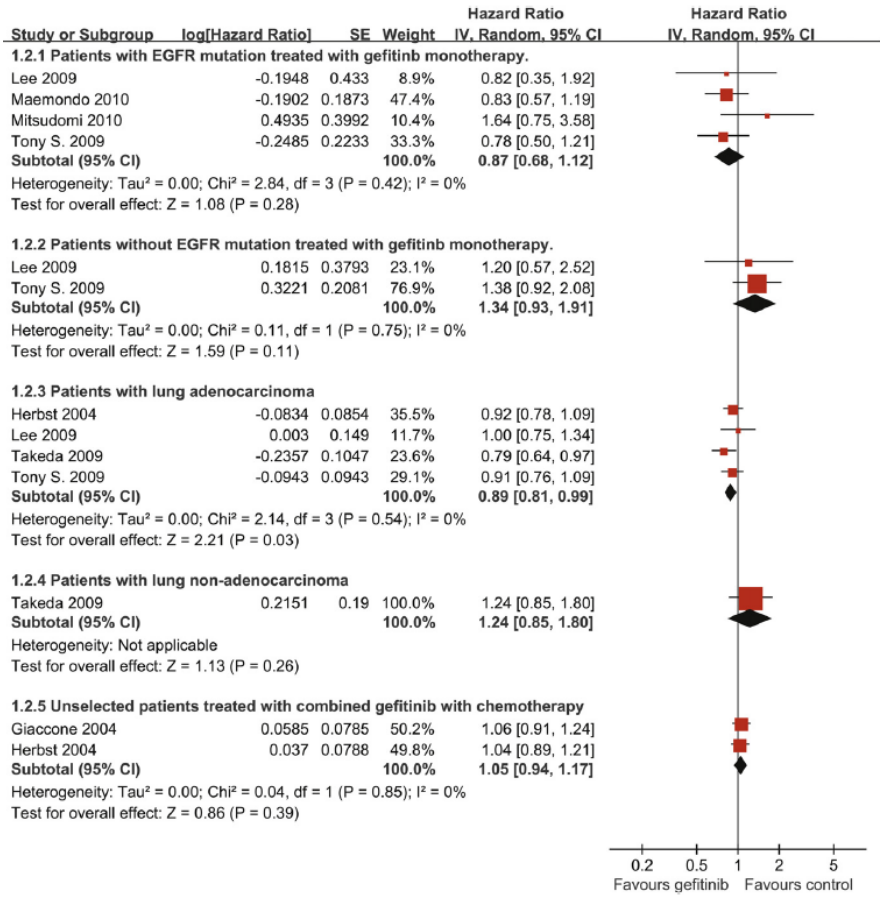
* Patients were selected molecularly or clinically.

† 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 **Brown T, et al. 2013 [7].** Clinical	**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 nsclc.
	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)

effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review	**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 **Heterogenität**: I^2 **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. TABLE I Studies included in the meta-analysis *Reference* / *Pts (n)* / *Regimen* / *Remarks* / *Grade and quality* Hanna *et al.*, 2004 [11] 288 — Docetaxel 75 mg/m² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4) 283 — Pemetrexed 500 mg/m² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4) Second line; PS 0–2 Moderate No important study limitations Direct No important imprecision Unlikely publication bias +++ Scagliotti *et al.*, 2008 [12] 863 — Cisplatin 75 mg/m² on day 1 and gemcitabine 1250 mg/m² on days 1 and 8 for 6 cycles 862 — Cisplatin 75 mg/m² and pemetrexed 500 mg/m² on day 1 for 6 cycles First line; PS 0–1 Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct No important imprecision Unlikely publication bias ++++ Ciuleanu *et al.*, 2009 [14] 441 — Pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days till disease progression (median number of cycles: 5) 222 — Placebo Maintenance therapy; PS 0–1 Moderate-high No important study limitations No important inconsistency Direct No important imprecision Possible publication bias (sponsor heavily involved) +++ Grønberg *et al.*, 2009 [13] 217 — Gemcitabine 1000 mg/m² on days 1 and 8 plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles 219 — Pemetrexed 500 mg/m² plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles First line; PS 0–2 Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct No important imprecision Unlikely publication bias +++ Obasaju *et al.*, 2009 [15] 74 — Pemetrexed 500 mg/m² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles 72 — Docetaxel 75 mg/m² 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 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.).

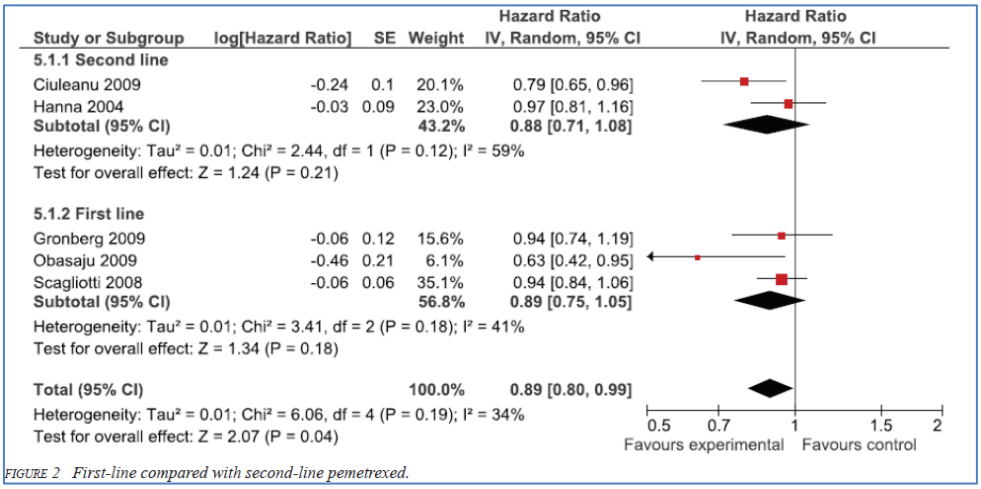


FIGURE 2 *First-line compared with second-line pemetrexed.*

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.

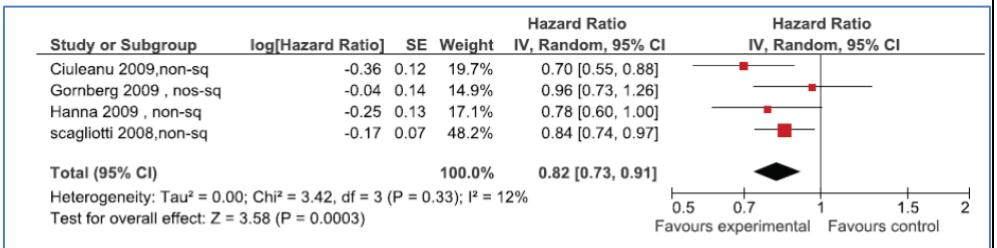


FIGURE 3 *Pemetrexed in non-squamous histology.*

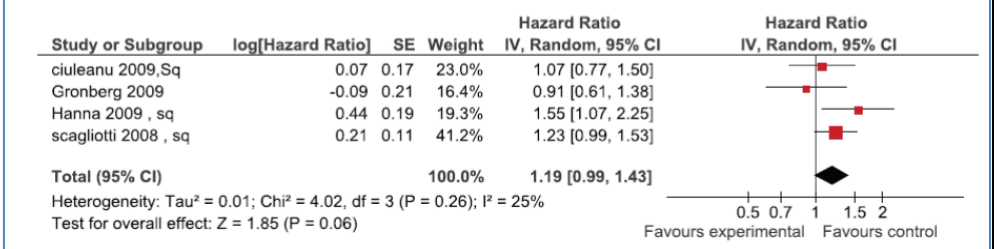


FIGURE 4 *Pemetrexed in squamous histology.*

Toxizität:

	• Nur die aktiv-vergleichenden Studien wurden herangezogen (N=4) • Hematological Toxicity: lower rate of hematologic toxicity was observed in patients treated with pemetrexed • Neutropenia: [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. • Anemia: no significant difference (OR: 1.36; 95% CI: 0.73 to 2.52) Alanin-Aminotransferase (ALAT, ALT): more elevation of was observed (or: 11.68; 95% CI: 0.64 to 212.19), although the confidence interval was wide and statistically nonsignificant.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren 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. 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. **5. Hinweise FbMed** PE has received honoraria and research funding from Eli Lilly and Company. The remaining authors have no financial conflicts of interest to declare.
Brown T, et al. 2013 [7]. Clinical effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review **Hong S, et al., 2015 [23].** Efficacy and safety of angiogenesis	**1. Fragestellung** 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.
	2. Methodik **Population:** Chemotherapy-naive adult patients with locally advanced NSCLC. **Intervention/ Komperator:** Compared any first-line CTX-RT therapy (induction, sequential, concurrent and consolidation) • 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 **Endpunkt:** OS, PFS

inhibitors in advanced non‐small cell lung cancer: a systematic review and meta‐analysis Siehe auch: **Sheng J et al., 2015 [44].**	**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). **Heterogenität**: I^2
	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-analystische Ergebnisse berichtet **<u>Overall survival data available for inclusion in meta-analyses</u>** **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, Petruzelka 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 chemo-radiotherapy 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 trial[49] 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, Petruzelka 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 chemo-radiotherapy 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 Keine meta-analytischen Ergebnisse. **Quality of life** Only one trial[58] 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. 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.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren 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. 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.
Hong S, et al., 2015 [23]. Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non‐small cell lung cancer: a systematic review and meta‐analysis Siehe auch: **Sheng J et al.,**	**1. Fragestellung** 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
	2. Methodik **Population:** patients with advanced NSCLC **Intervention:** angiogenesis inhibitors **Komparator:** non-angiogenesis inhibitors **Endpunkt:** PFS, OS, ORR, DCR

2015 [44].

Gao et al., 2011 [15].

Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials

Suchzeitraum:

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

Heterogenität: I^2

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

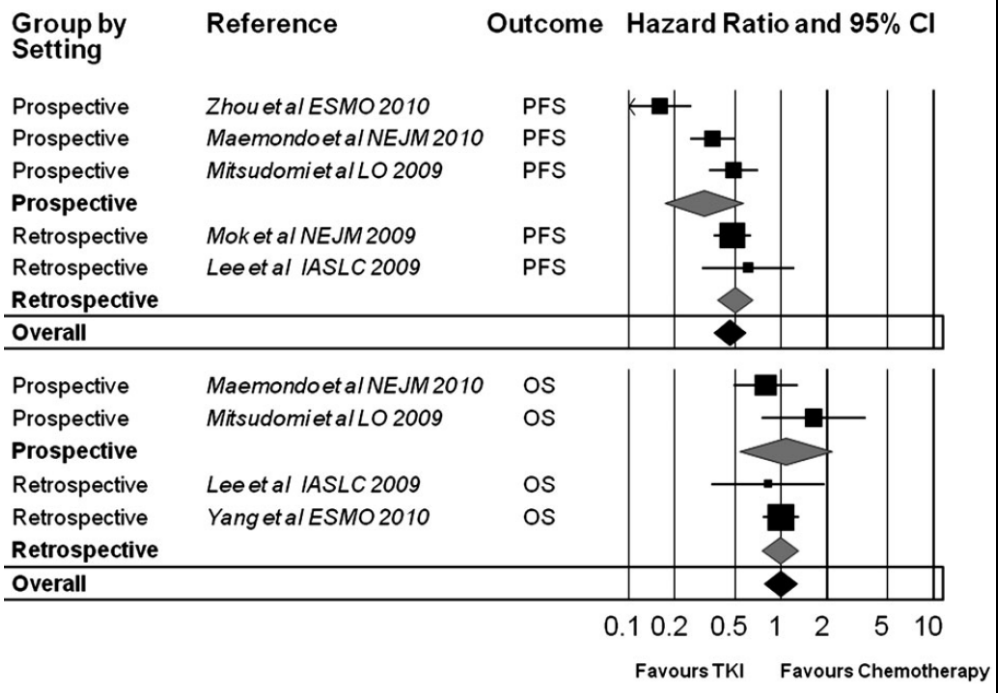
	Boutsikou (2013): HR 1,54; 95 % CI: 1,20; 1,97 → favour angiogenesis inhibitors
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Angiogenesis inhibitors were superior to non-angiogenesis inhibitors in terms of ORR, DCR, PFS and OS in advanced NSCLC patients. The advantages of anti-angiogenesis therapy were mostly highlighted with antibody-based agents and in ≥second-line settings. Further studies are warranted to explore the predictive biomarkers to pick up those patients who may benefit from angiogenesis inhibition. **5. Hinweise FbMed** Aussage der Autoren für die selektiv-extrahierten Ergebnisse nicht interpretierbar
Gao et al., 2011 [15]. Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials **Bria E et al., 2011 [5].** Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis	1. Fragestellung to assess the efficacy and safety of erlotinib in patients with advanced NSCLC
	2. Methodik **Population**: advanced NSCLC. Alle Linien **Intervention**: erlotinib alone or based combination therapy **Komparator**: other agent or based combination regimen **Endpunkt**: OS, PFS, ORR, toxicity **Methode**: systematic review and meta-analysis of RCTs **Suchzeitraum**: 1997 bis 2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 14 (n= 7974) **Qualitätsbewertung der Studien:** keine
	3. Ergebnisdarstellung ***First-line therapy (5 trials)*** **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 decreased 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) **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 decreased 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). **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 (OR: 0.47; 95% CI: 0.31–0.70; P<0.01). ***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). ***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.
	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.
Bria E et al., 2011 [5]. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik **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 **Intervention:** gefitinib or erlotinib **Komparator:** first-line chemotherapy **Endpunkte:** primär: PFS and OS; sekundär: overall response rate (ORR, as reported by trialists) and grades 3–4 toxic effects, **Suchzeitraum:** bis 10/ 2010 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 5 (805) three trials prospectively enrolling EGFR-M+ patients and two retrospective analyses of EGFR-M+ patients **Qualitätsbewertung der Studien:** keine Angabe **Heterogenitätsuntersuchungen:** heterogeneity test was used (nicht spezifiziert)
	3. Ergebnisdarstellung

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, gefinitib; 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

Wauters I et al., 2013 [51]. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	Fragestellung/Zielsetzung 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 followup. The specific clinical questions (paragraph 2.3) were the result of a scoping review of existing guidelines and consecutive

<table>
<tr><td rowspan="3">Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up</td><td>discussion within the external expert group.</td></tr>
<tr><td>Methodik

Grundlage der Leitlinie:

• 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.

LoE

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system
<table><tr><th>Quality level</th><th>Definition</th><th>Methodological Quality of Supporting Evidence</th></tr><tr><td>High</td><td>We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect</td><td>RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>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</td><td>RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies</td></tr><tr><td>Low</td><td>Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect</td><td rowspan="2">RCTs with very important limitations or observational studies or case series</td></tr><tr><td>Very low</td><td>We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect</td></tr></table>
<table><tr><th>Source of body of evidence</th><th>Initial rating of quality of a body of evidence</th><th>Factors that may decrease the quality</th><th>Factors that may increase the quality</th><th>Final quality of a body of evidence</th></tr><tr><td>Randomized trials</td><td>High</td><td rowspan="2">1. Risk of bias
2. Inconsistency
3. Indirectness
4. Imprecision
5. Publication bias</td><td rowspan="2">1. Large effect
2. Dose-response
3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed</td><td rowspan="2">High (⊕⊕⊕⊕)
Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Low (⊕⊕⊖⊖)
Very low (⊕⊖⊖⊖)</td></tr><tr><td>Observational studies</td><td>Low</td></tr></table>

GoR

Nach GRADE (strong, weak recommendation)</td></tr>
<tr><td>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</td></tr>
</table>

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
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.		
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.	weak	low
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.	strong	low
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.	strong	moderate
Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients.	strong	low
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.	weak	very low
Maintenance therapy with pemetrexed can be considered after 4 cycles of chemotherapy in patients without disease progression.	weak	very low

Good clinical practice
It is recommended to offer radiotherapy for palliation of local symptoms to patients with NSCLC.

Australian Government Cancer Council Australia, 2015 [4].

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Fragestellung/Zielsetzung:
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?
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review und Konsensusprozess über Empfehlungen. Alle Aussagen sind mit Literaturstellen (Meta-Analysen oder RCTs) belegt. Suchzeitraum: bis 2015 <u>LoE:</u>

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: • 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: • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study

III-3	A comparative study without concurrent controls: • 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: • 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"

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. Last reviewed December 2015	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 Last reviewed December 2015	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. Last reviewed December 2015	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. Last reviewed December 2015	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?	Grade
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	A

Evidence summary	Level	References
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. Last reviewed December 2015	I	[8]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
The patient's performance status should be taken into consideration when choosing the radiation dose and fractionation pattern: - 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, 36Gy/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). Last reviewed December 2015	A

Evidence summary	Level	References
As in metastatic disease, in locally advanced Stage III NSCLC, systemic chemotherapy improves survival and maintains QOL compared with best supportive care. Last reviewed December 2015	I	[10]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
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. Last reviewed December 2015	A

Evidence summary	Level	References
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. Last reviewed December 2015	II	[12]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with locally advanced, inoperable Stage III NSCLC not fit for curative therapy, consideration should be given to concurrent administration of palliative chemoradiation. Last reviewed December 2015	B

✓ Practice point?

Given the symptomatology experienced by these patients with stage III disease and their poor survival outcomes, referral to palliative care services should be considered.
Last reviewed December 2015

Stage IV inoperable

What is the clinical benefit of radiotherapy to the lung primary in stage IV NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Palliative thoracic radiotherapy can relieve symptoms due to primary lung cancer. Last reviewed December 2015	I	[2]
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. Last reviewed December 2015	I	[2]
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. Last reviewed December 2015	I, II	[2], [7]
Acute toxicity of palliative thoracic radiotherapy is generally mild. Higher doses of radiotherapy are associated with greater acute toxicity particularly oesophagitis. Last reviewed December 2015	I	[2]
Patients with minimal thoracic symptoms do not benefit from immediate thoracic radiotherapy. Last reviewed December 2015	II	[10]
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. Last reviewed December 2015	I	[11]

	+ Evidence-based recommendation? | Grade Patients who have thoracic symptoms of moderate severity from their primary lung cancer should be offered a course of palliative external beam thoracic radiotherapy. Last reviewed December 2015 | A + Evidence-based recommendation? | Grade 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). Last reviewed December 2015 | A + Evidence-based recommendation? | Grade 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. Last reviewed December 2015 | B ✓ Practice point? 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. Last reviewed December 2015 What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
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. Last reviewed December 2015	I	[4], [5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC. Last reviewed December 2015	A

✓ Practice point?

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.
Last reviewed December 2015

Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopaenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
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. Last reviewed December 2015	B

✓ Practice point?

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.
Last reviewed December 2015

Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
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. Last reviewed December 2015	II	[5]
In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology. Last reviewed December 2015	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
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. Last reviewed December 2015	A

+ Evidence-based recommendation?	Grade
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. Last reviewed December 2015	B

+ Evidence-based recommendation?	Grade
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. Last reviewed December 2015	B

✓ Practice point?
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

Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

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 thrombocytopaenia 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 paclitexel 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
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. Last reviewed December 2015	II	[7], [8], [10], [9]

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

Evidence summary	Level	References
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 . Last reviewed December 2015	I	[11], [12]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
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. Last reviewed December 2015	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
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. Last reviewed December 2015	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
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. Last reviewed December 2015	B

1

Evidence summary	Level	References
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) . Last reviewed December 2015	II	[8]

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

✓ Practice point?

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.
Last reviewed December 2015

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

Evidence summary	Level	References
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. Last reviewed December 2015	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
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. Last reviewed December 2015	B

Evidence summary	Level	References
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) . Last reviewed December 2015	II	[8]

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

	✓ Practice point? 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. Last reviewed December 2015

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

Evidence summary	Level	References
First-line single agent vinorelbine (30 mg/m2 on days one and eight, Q3 weekly) in patients over 70 years of age improves survival and reduces disease related symptoms. Last reviewed December 2015	II	[1]
In patients over 70 years of age, first line single agent docetaxel 60 mg/m2 (day one) compared to vinorelbine 25 mg/m2 (days one and eight) every 21 days, improves response rate, progression free survival and disease related symptoms, but not overall survival and is associated with more G3/4 neutropaenia. Last reviewed December 2015	II	[2]
In patients over 65 years of age, gemcitabine doublet chemotherapy improves response rate compared with single agent 3G chemotherapy, but does not improve survival and is associated with greater thrombocytopaenia. Last reviewed December 2015	I	[4]
In patients over 70 years of age, first-line carboplatin/weekly paclitaxel combination improves survival compared with 3G monotherapy (weekly vinorelbine or gemcitabine) but, is associated with more neutropaenia. Last reviewed December 2015	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Suitably fit patients over 65 years of age, can be offered first-line mono-chemotherapy with a 3G single agent (vinorelbine (25-30 mg/ m2 day one, eight Q3 weekly), docetaxel (60 mg/m2 day one, Q3 weekly) or gemcitabine (1150 mg/m2 days one and eight, Q3 weekly). Last reviewed December 2015	B

+ Evidence-based recommendation?	Grade
In elderly patients, first-line gemcitabine doublet chemotherapy is not recommended. Last reviewed December 2015	B

+ Evidence-based recommendation?	Grade
In fit elderly patients, first-line carboplatin/weekly paclitaxel may be offered instead of 3G monotherapy, but at the expense of greater neutropaenia. Last reviewed December 2015	B

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

Evidence summary	Level	References
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. Last reviewed December 2015	I	[1]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
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. Last reviewed December 2015	A

✓ Practice point?

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.

A multidisciplinary team discussion may be required in order to decide on the most appropriate diagnostic method to obtain adequate tissue.

Last reviewed December 2015

Evidence summary	Level	References
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. Last reviewed December 2015	I	[9]
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. Last reviewed December 2015	II	[5]
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. Last reviewed December 2015	II	[10]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with known activating gene mutations (exon-19 deletions or exon-21 point mutations) to EGFR should be treated with an EGFR TKI. Last reviewed December 2015	A

Evidence summary	Level	References
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. Last reviewed December 2015	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy. Last reviewed December 2015	B

✓ Practice point?

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 EGFT GMT + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy.
Last reviewed December 2015

Alberta Provincial Thoracic Tumour Team,	Fragestellungen 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

2013 [2]. Non-small cell lung cancer - stage III. Alberta Health Services	for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? 3. When is palliation recommended, and what are the recommend Update der Version von 2008
	Methodik Grundlage der Leitlinie: - 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 LoE / GoR: 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 Sonstige methodische Hinweise 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
	Empfehlungen **When is palliation recommended, and what are the recommended palliative treatment options for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer?** **Palliative Treatment for Inoperable Disease** 12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended. 13. Palliative chemotherapy options include: - 1st line: platinum-based doublets - 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed 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: - 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.
Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [3]. Non-small cell lung cancer - stage IV. Alberta Health Services	Fragestellungen 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?
	Methodik Grundlage der Leitlinie: - 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 LoE / GoR: 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 Sonstige methodische Hinweise 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
	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 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. 6. First-line monotherapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor gefitinib is recommended for patients with EGFR mutation-positive NSCLC. 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. 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. 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. 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. 11. Palliative radiotherapy is recommended for relief of specific symptoms and prophylactic prevention of symptom development.

Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group. 2016 [14] Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Fragestellung/Zielsetzung **Clinical Question A1:** Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy? **Clinical Question A2:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with NSCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2? **Clinical Question A2.a:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab? **Clinical Question A2.b:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status? **Clinical Question A3:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with SCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2? **Clinical Question A3.a:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, SCC, and PS 2? **Clinical Question A4:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with an EGFR-sensitizing mutation and PS 0 to 1 or possibly PS 2? **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? **Clinical Question A6:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, no ALK gene rearrangement, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2? **Clinical Question A7:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and large-cell neuroendocrine carcinoma? • The primary outcome for most trials was either OS or PFS.
	Methodik 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 LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung abgebildet Sonstige methodische Hinweise – 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 o Phase II or III RCTs comparing treatment with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy; and o Stage IIIB or IV NSCLC; and o 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 o Pilot trials, dose-escalation trials, or case series (including expanded access programs) studies. o Letters and editorials that reported clinical trial outcomes. o 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 A2:** For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:

	● Cisplatin-based combinations ● Cisplatin plus docetaxel ● Cisplatin plus paclitaxel ● Cisplatin plus pemetrexed ● Cisplatin plus vinorelbine ● Cisplatin plus gemcitabine ● Carboplatin-based combinations ● Carboplatin plus albumin-bound (nab) –paclitaxel ● Carboplatin plus paclitaxel ● Carboplatin plus pemetrexed ● Carboplatin plus docetaxel ● Carboplatin plus gemcitabine ● Nonplatinum doublets **Recommendation A2.a.1:** For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, a known bleeding disorder, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Caution should be exercised in patients with brain metastases. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression. An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed. **Recommendation A2.a.2:** There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab. **Recommendation A2.b:** In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2. **Recommendation A3:** Patients with the characteristics listed in Clinical Question A3 and with SCC histology should be offered the following options: ● Cisplatin-based combinations ● Cisplatin plus docetaxel ● Cisplatin plus gemcitabine ● Cisplatin plus paclitaxel ● Cisplatin plus vinorelbine ● Carboplatin-based combinations ● Carboplatin plus gemcitabine ● Carboplatin plus paclitaxel ● Carboplatin plus nab-paclitaxel ● Carboplatin plus docetaxel ● Nonplatinum doublets

	Recommendation A3.a: In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3.a. **Recommendation A4:** If patients have stage IIIB/IV NSCLC and a sensitizing EGFR mutation, first-line afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended. **Recommendation A5:** If patients have stage IIIB/IV NSCLC and ALK rearrangements, first-line crizotinib is recommended. **Recommendation A6:** If patients have stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, single-agent crizotinib is recommended, because it has shown some results indicating improved response rate and duration of response. **Recommendation A7:** Patients with large-cell neuroendocrine carcinoma may receive the same treatment as other patients with NSCLC or treatment with etoposide in platinum combinations.
Masters GA, et al. 2015 [30]. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update	Diese Leitlinie wurde von Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group. 2016 bewertet und adaptiert (siehe oben).
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2014 [43]. Management of lung cancer. A national clinical guideline	Fragestellung/Zielsetzung 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)? Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life
	Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche

Konsultation

Suchzeitraum: 2005 - 2012

LoE/GoR:

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	
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.	
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

Sonstige methodische Hinweise: aktuelle Entwicklungen zu molekularen 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 chemotherapynaive 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 chemotherapynaive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26(21):3541-51.

229. Scagliotti GV, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. Eur J Cancer 2009;45(13):2298-303.

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+)**

Siehe 228

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+)**

	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. Ann Oncol 2011;22(10):2277-85. 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. Lancet Oncol 2012;13(3):239-46. Randomised evidence does not support the use of sACT in combination with a TKI in any patient group. **(LoE 1++)** Siehe 231 232. 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. J Thorac Oncol 2006;1(4):367-76. <u>Recommendations</u> • First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising *EGFR* 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 *EGFR* 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) • Platinum doublet systemic anticancer therapy should be given in four cycles; it is not recommended that treatment extends beyond six cycles. (A)
Ellis PM et al., 2014 [12]. 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	Fragestellung/Zielsetzung QUESTIONS 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)? 4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib? TARGET POPULATION This practice guideline applies to adult patients with advanced (stage IIIB or IV) non–small-cell lung cancer.
	Methodik

(Cancer Care Ontario; CCO)	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. 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. 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. Suchzeitraum: bis 2014 LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert in Evidenztabellen dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung dargestellt
	Empfehlungen **Erstlinientherapie** *Recommendation 1a* 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 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 Oncol. 2011;29(abst 7519). 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. Lancet Oncol. 2010;11(2):121-8. 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. Lancet Oncol. 2012;13(3):239-46. 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. Lancet Oncol. 2011;12(8):735-42. 31. Hirsch FR, Kabbinavar F, Eisen T, Martins R, Schnell FM, Dziadziuszko R, 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. J Clin Oncol. 2011;29(26):3567-73. 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. J Clin Oncol. 2012;30(abstr LBA7500).

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. Lancet Oncol. 2014;15(2):213-22.

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. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.

Ramnath N, et al. 2013 [42].

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

Fragestellung/Zielsetzung

- updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients

Methodik

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

Suchzeitraum: Systematische Recherche bis Dezember 2011

LoE/GoR: ACCP Grading System

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. Fu research is very unlikely to change confidence in the estimate of effec
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 effec 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 effec 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 dependin on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confid 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 socie values. Higher-quality research ma well have an important impact on confidence in the estimate of effec 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 researc likely to have an important impact our confidence in the estimate of 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
- Unklar ob die Population des AWG von … hier addressiert ist

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 MST (mo) ChRT	MST (mo) RT	2 y (%) ChRT	2 y (%) RT	5 y (%) ChRT	5 y (%) RT	p
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)[e]
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.
[a]Defined as ECOG 0-1 or Karnofsky 80-100.
[b]Three-year survival.
[c]Three-arm trial.
[d]PS >70.
[e]$P < .05$ if analysis is restricted to only patients with stage III NSCLC.
[f]Excluding values in parentheses.
[g]4-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: fi rst 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 . Trovò 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 (6): 1425 - 1429. 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] 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 . 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 . <u>2.3 Recommendations</u> 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). Remark: Patient-related and tumor-related factors can influence the balance of risks vs benefits; patient preferences should also play a significant role. 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).
Socinski MA, et al. 2013 [47]. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians	Fragestellung/Zielsetzung PICO 1: Should the choice of first-line chemotherapy be based on histology in patients with advanced stage IV NSCLC? 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? 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?
	Methodik Siehe Ramnath N, et al. 2013 [9]

evidence-based clinical practice guidelines	Freitext/Empfehlungen/Hinweise **3.0 First-Line Chemotherapy** *3.1 Histology-Based Chemotherapy Selection* 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 . 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 . 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 - 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 . Gefi tinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma . N Engl J Med . 2009 ; 361 (10): 947 - 957 . 26 . Inoue A , et al ; North East Japan Gefi tinib 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 gefi tinib 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 gefi tinib as fi rst-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 gefi tinib 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 fi rst-line study of gefi tinib 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 . Gefi tinib 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 . Gefi tinib 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 fi rst-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 platinumbased 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 . 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 . 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. 42 . Besse B, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases . Clin Cancer Res . 2010 ; 16 (1): 269 - 278 . 43 . Reck M , et al . Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as fi rst-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAil . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (8): 1227 - 1234 . 44 . Crinò L , et al . Safety and effi cacy of fi rst-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 . 45 . Hardy-Bessard AC , et al . Safety and efficacy of bevacizumab combined with taxanes in the fi rst-line treatment of metastatic breast cancer: ATHENA study-France [in French] . Bull Cancer . 2012 ; 99 (6): 609 - 618 . 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 fi rstline treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol. 2009 27 (18s)(suppl):abstrLBA8002. 47 . Carden CP , et al. What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? Neurooncol . 2008 ; 10 (4): 624 - 630 . 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 . 49 . Griesinger F , et al. Safety of fi rst-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. 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)** . 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)** . Remark: No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2011 [32]. The diagnosis and treatment of lung cancer (CG121) UND **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [33].** 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)	Fragestellung It offers evidence-based advice on the care and treatment of people with lung cancer.
	Methodik <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 Update: erste Version von 2005, **"This guideline will shortly be checked to see if it needs updating,** Next review date: December 2015" <u>Suchzeitraum:</u> July 2010 <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." Sonstige methodische Hinweise: 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
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise **Combination treatment for non-small-cell lung cancer** 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] **Chemotherapy for non-small-cell lung cancer** 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] 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]

1.4.42 Patients who are unable to tolerate a platinum combination may be offered single-agent chemotherapy with a third-generation drug. [2005]

Key references

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. Lung Cancer 76: 380–6

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. Lung 188 359–64

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (2010) Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 5: CD007309

Supporting reference

Centre for Reviews and Dissemination (2011) Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus 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]).

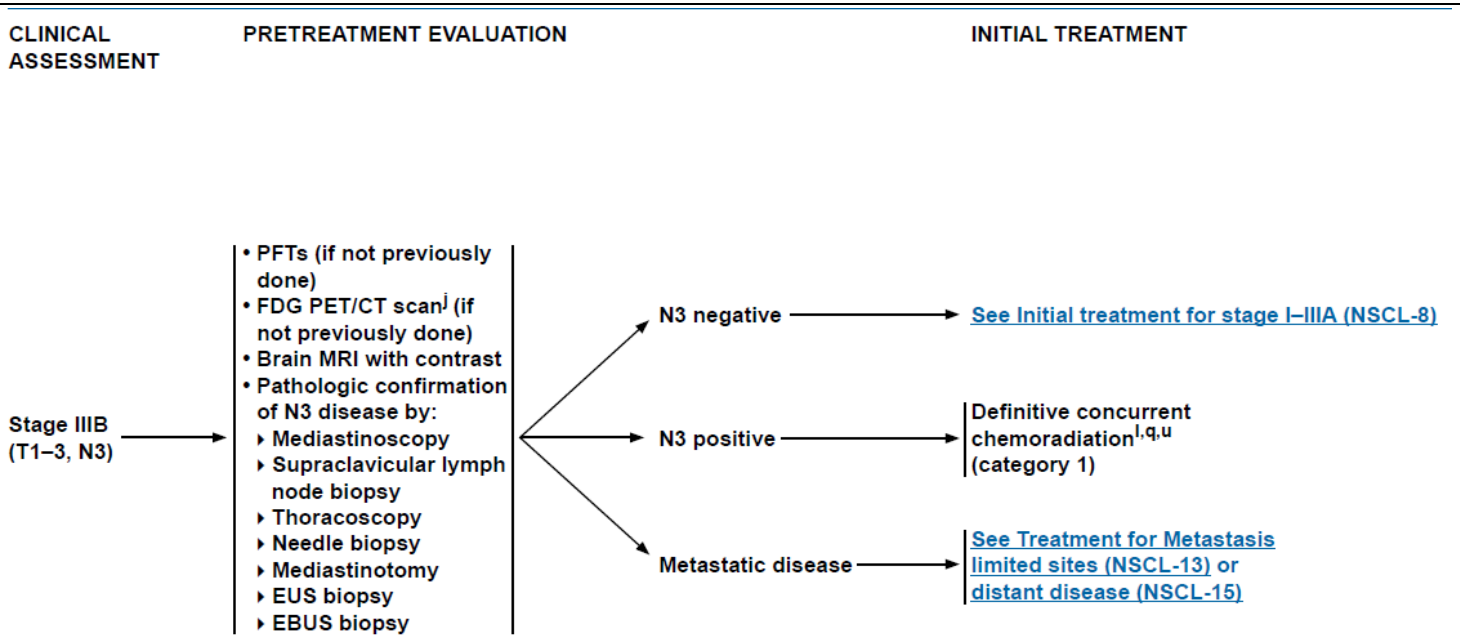
Key reference

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

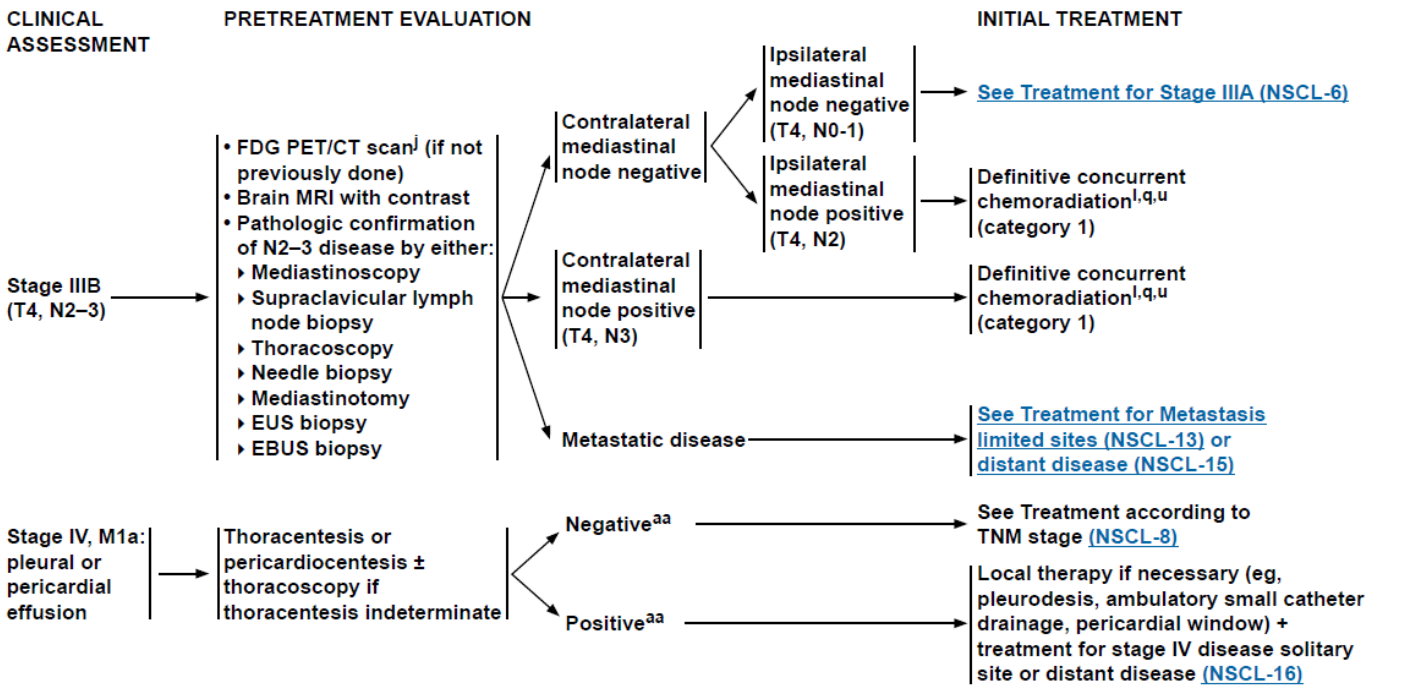
	Bevacizumab was not evaluated for NICE CG121. A NICE technology appraisal of bevacizumab for first-line treatment of locally advanced or metastatic lung cancer was terminated because the manufacturer decided not to launch or promote bevacizumab in this indication; however, bevacizumab has marketing authorisation 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.

National Comprehensive Cancer Network. 2016 [34]. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4.2016)	Fragestellung/Zielsetzung Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC
	Methodik 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 Literatursuche: in PubMed zwischen 06/2014 und 06/2015 GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert. **NCCN Categories of Evidence and Consensus** **Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. **All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**
	Empfehlungen **STAGE IIIB (T1-3, N3)**



[j]Positive 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.
[l]See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).
[q]See Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E).
[u]If full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give additional 2 cycles of full-dose chemotherapy.

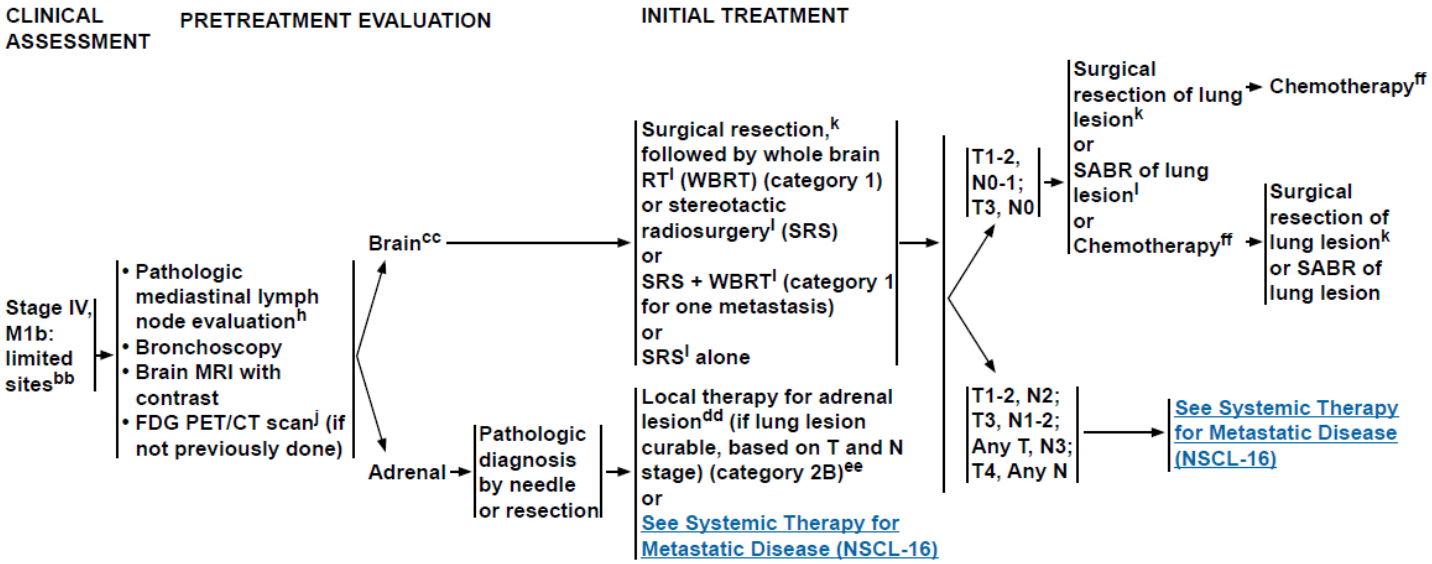
Stage IIIB (T4, N2-3)



[j]Positive 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).
[u]If full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give additional 2 cycles of full-dose chemotherapy.

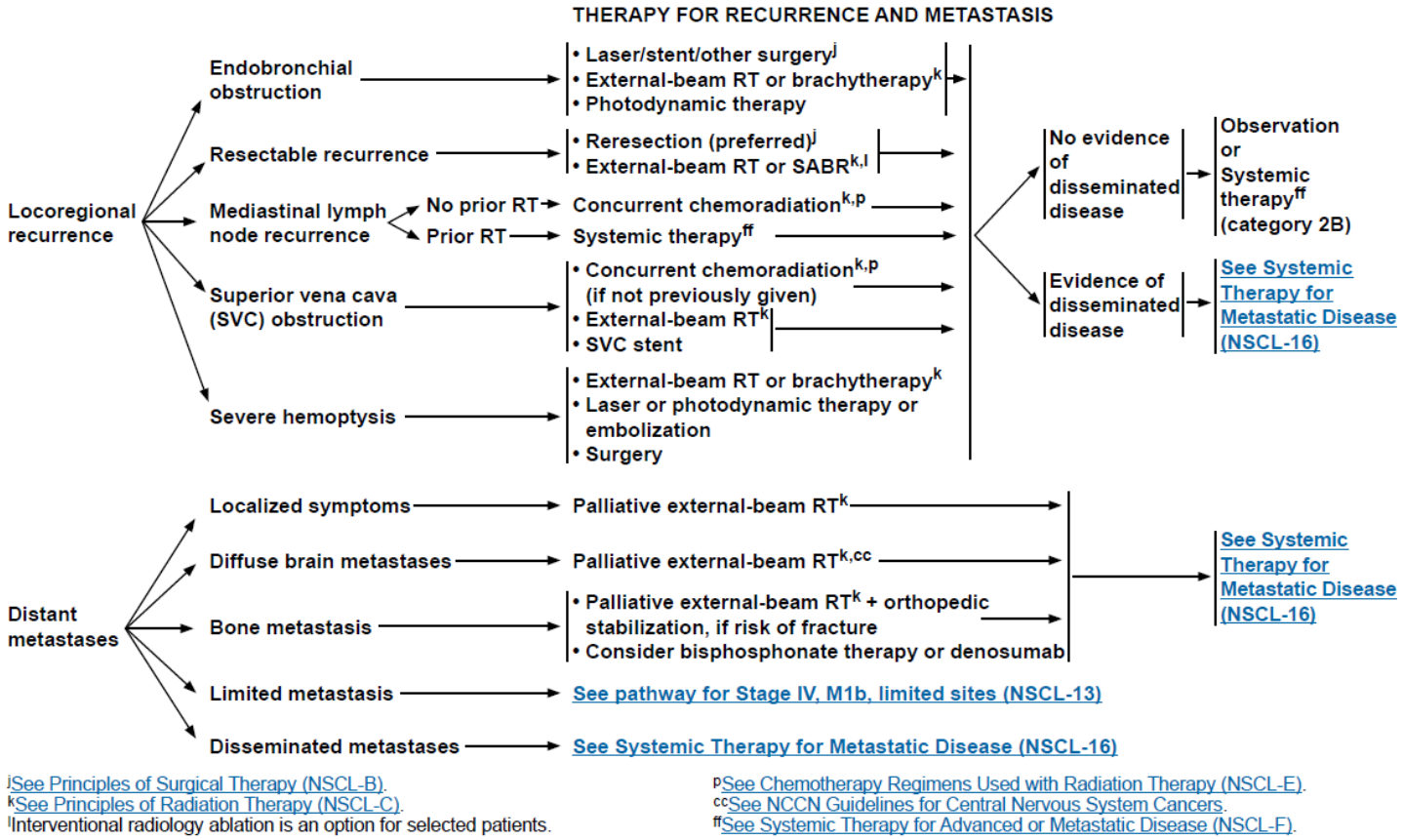
[aa]While most pleural effusions associated with lung cancer are due to tumor, there are a few patients in whom multiple cytopathologic examinations of pleural fluid are negative for tumor and fluid is non-bloody and not an exudate. When these elements and clinical judgment dictate that the effusion 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



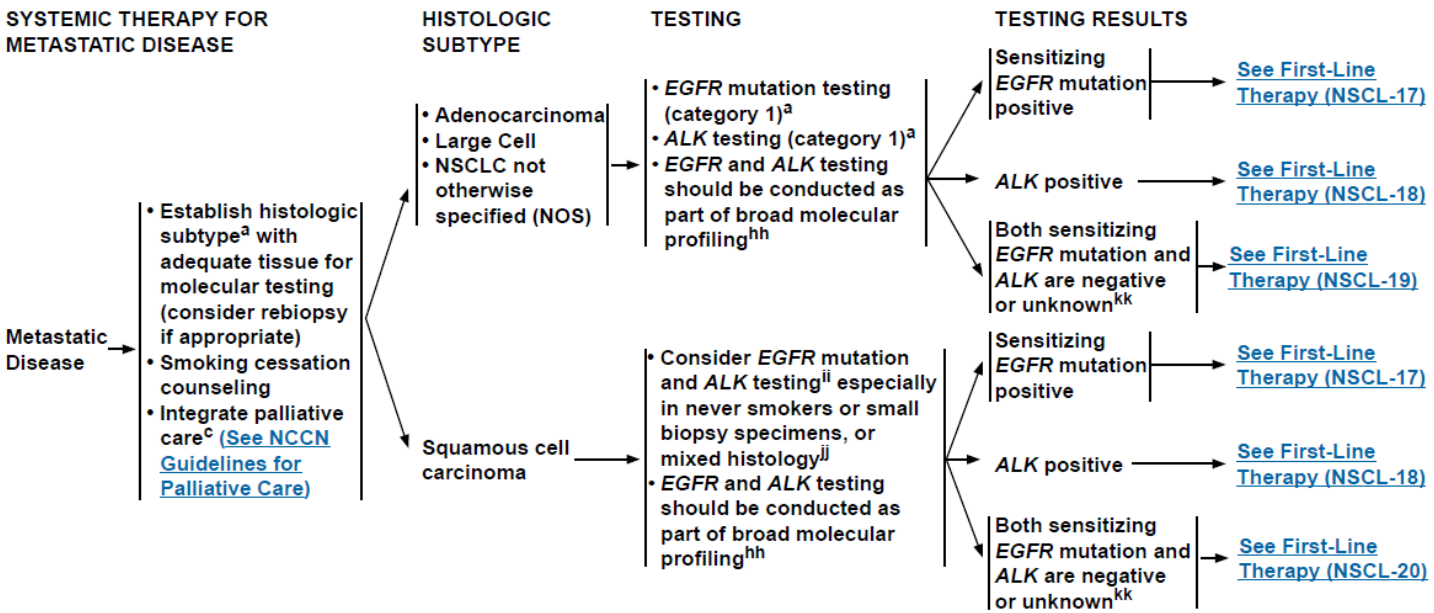
[h]Methods for evaluation include mediastinoscopy, mediastinotomy, EBUS, EUS, and CT-guided biopsy.
[j]Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.
[k]See Principles of Surgical Therapy (NSCL-B).
[l]See 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



[j]See Principles of Surgical Therapy (NSCL-B).
[k]See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).
[l]Interventional radiology ablation is an option for selected patients.
[p]See 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



[a] See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).

[c] Temel 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.

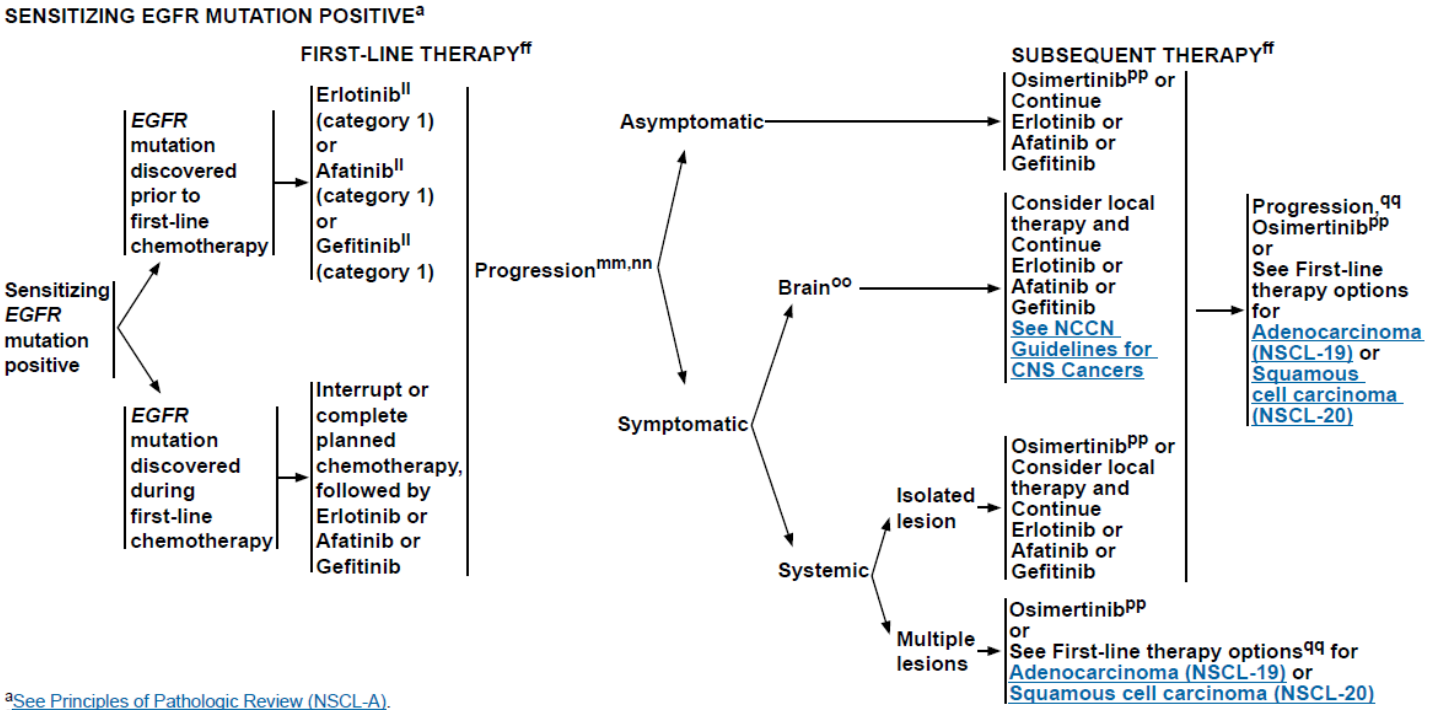
[hh] The NCCN NSCLC Guidelines Panel strongly endorses broader molecular profiling with the goal of identifying rare driver mutations for which effective drugs may already be available, or to appropriately counsel patients regarding the availability of clinical trials. Broad molecular profiling is a key component of the improvement of care of patients with NSCLC. See Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations (NSCL-H).

[ii] In 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, Bharma 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.

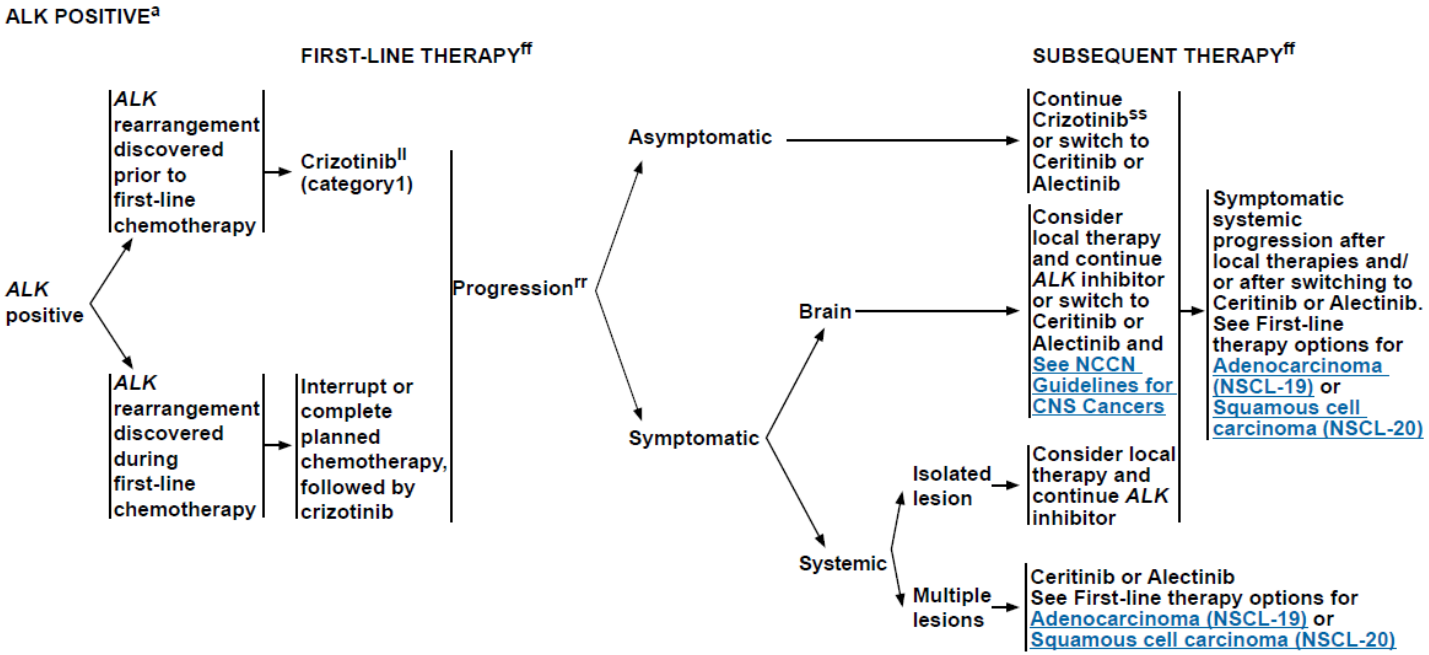
[kk] Consider ROS1 testing; if positive, may treat with crizotinib. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971.

NSCL-17



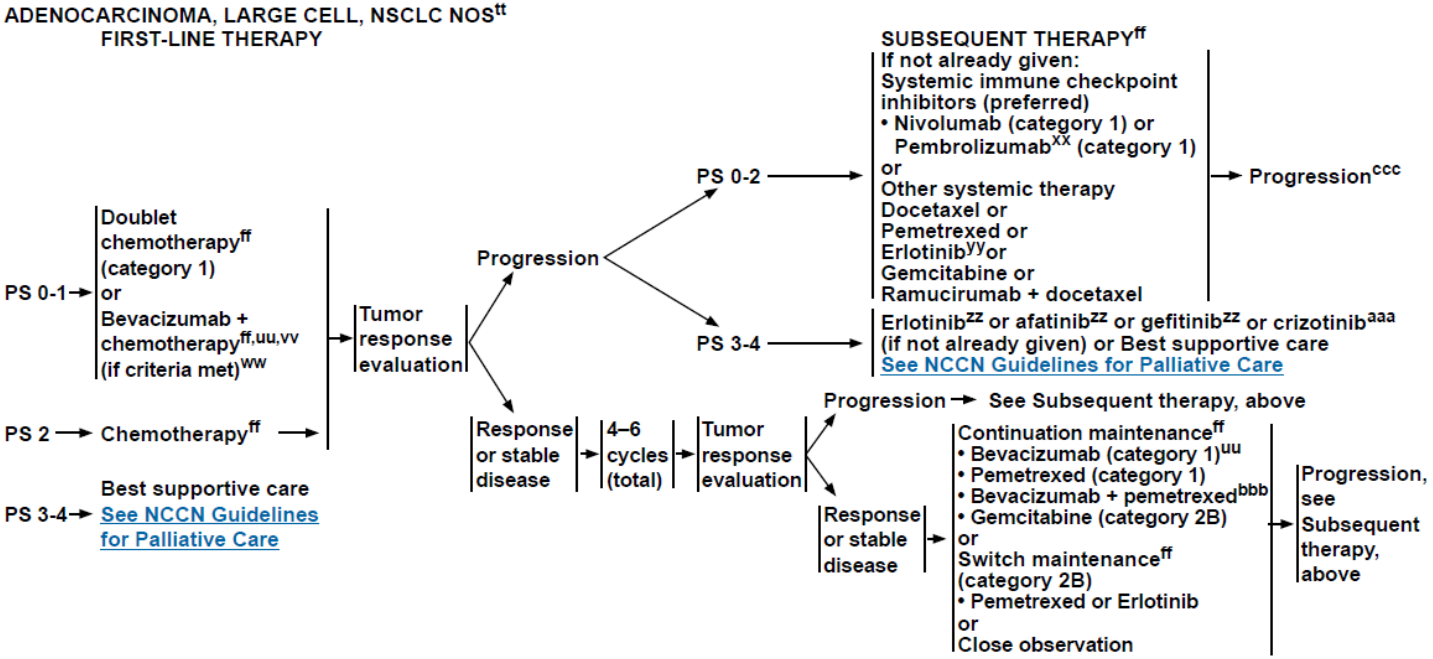
[a]See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).
[ff]See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).
[ll]For performance status 0-4.
[mm]Prior to changing therapy, a biopsy is reasonable to determine mechanism of acquired resistance.
[nn]Beware of flare phenomenon in subset of patients 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



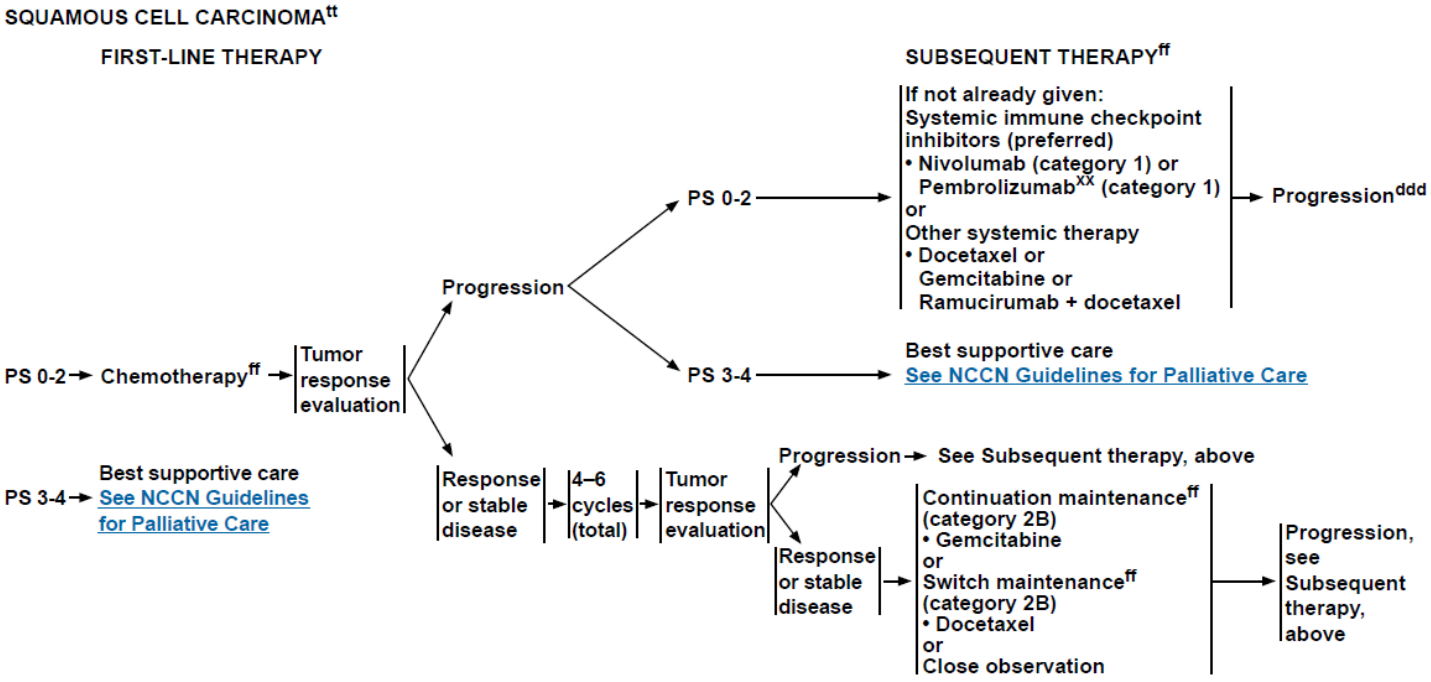
[a]See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).
[ff]See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).
[ll]For performance status 0-4.
[rr]Patients who are intolerant to crizotinib may be switched to ceritinib or alectinib.
[ss]For rapid radiologic progression or threatened organ function, alternate therapy should be instituted.

NSCL-19



[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



[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 (≈ 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/pemetrexed[2]
- Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed[3]
- 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 paclitaxel[18]
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel[19,20]
- Carboplatin/docetaxel[5]
- Carboplatin/etoposide[6,7]
- Carboplatin/gemcitabine[8]
- Carboplatin/paclitaxel[9]
- Carboplatin/pemetrexed[10]
- Carboplatin/vinorelbine
- Docetaxel[21,22]
- Etoposide[23]
- Gemcitabine[24-26]
- Gemcitabine/docetaxel[16]
- Gemcitabine/vinorelbine[17]
- Irinotecan[27,28]
- Paclitaxel[29-31]
- Pemetrexed[32]
- Vinorelbine[21]

†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 paclitaxel[18]
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel[19-20]
- Carboplatin/docetaxel[5]
- Carboplatin/etoposide[6,7]
- Carboplatin/gemcitabine[8]
- Carboplatin/paclitaxel[9]
- Carboplatin/vinorelbine
- Cisplatin/gemcitabine/necitumumab (category 3)[33]
- Docetaxel[21-22]
- Etoposide[23]
- Gemcitabine[24-26]
- Gemcitabine/docetaxel[16]
- Gemcitabine/vinorelbine[17]
- Irinotecan[27-28]
- Paclitaxel[29-31]
- Vinorelbine[21]

†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)

[1]Sandler 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.
[2]Patel 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.
[3]Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeywr 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.
[4]Socinski 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.
[5]Fossella 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.
[6]Klastersky 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.
[7]Frasci G, Comella P, Panza N, eta l. 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.
[8]Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and ciplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. Cancer 2003;98:542-553.
[9]Ohe 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.
[10]Scagliotti 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.
[11]Riedel 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.
[12]Cardenal 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.
[13]Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551.
[14]Schiller 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.
[15]Kelly 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.
[16]Pujol 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.
[17]Tan 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.
[18]Green 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.
[19]Rizvi 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.
[20]Socinski 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.
[21]Fossella 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.
[22]Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immmediate 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.
[23]Waits 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.
[24]Zatloukal 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.
[25]Sederholm 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.
[26]Perol 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 celll lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:3516-3524.
[27]Georgoulias 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.
[28]Fukuoka 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.
[29]Lilenbaum 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.
[30]Ceresoli 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.
[31]Yasuda 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.
[32]Hanna 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.
[33]Thatcher 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.

[1]Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2015;373:726-736.
[2]Gautschi O, Milia J, Cabarrou 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.
[3]Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 15): Abstract 8009.
[4]Planchard 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.
[5]Ou 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.
[6]Camidge 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.
[7]Frampton 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.
[8]Paik 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.
[9]Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013; 3:630-635.
[10]Drilon 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.
[11]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.
[12]Cappuzzo 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.
[13]Mazieres 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.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2012 [36]. Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer (TA258)	1 Guidance 1.1 Erlotinib is recommended as an option for the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) if: • they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFRTK) mutation and • the manufacturer provides erlotinib at the discounted price agreed under the patient access scheme (as revised in 2012). NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE GUIDANCE EXECUTIVE (GE) Review of: TA258; Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer, … Final recommendation post consultation TA192 and TA258 should be flagged for further consideration of a review when the results of the LUX Lung 7 trial are available, currently anticipated to be in 2015.
National Institute for Health and Care Excellence, 2014 [35]. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA310**)**	1 Guidance 1.1 Afatinib is recommended as an option, within its marketing authorisation, for treating adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer only if: • the tumour tests positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation and • the person has not previously had an EGFR-TK inhibitor and • the manufacturer provides afatinib with the discount agreed in the patient access scheme.

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 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 (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-nsclc-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. **Cancer Care Ontario (CCO).** Use of Preoperative Chemotherapy With or Without Postoperative Radiotherapy in Technically Resectable Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Toronto (CAN): CCO; 2013. [Zugriff: 06.12.2016]. (Evidence-based Series; Band 7-4, Vers. 2). URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34359.

10. **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.

11. **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.

12. **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.

13. **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.

14. **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.

15. **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.

16. **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.

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 – 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.

18. **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/.

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 - 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.

20. **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.

21. **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.

22. **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.

23. **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.

24. **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.

25. **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.

26. **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.

27. **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.

28. **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.

29. **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.

30. **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.

31. **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.

32. **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.

33. **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.

34. **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

35. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 06.12.2016]. (NICE technology appraisal guidance Band 310). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta310

36. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 06.12.2016]. (NICE technology appraisal guidance Band 258). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta258.

37. **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.

38. **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.

39. **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.

40. **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.

41. **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.

42. **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.

43. **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.

44. **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.

45. **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.

46. **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.

47. **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.

48. **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.

49. **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.

50. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** 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. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012;24(6):396-401.

51. **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.

52. **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.

53. **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.

54. **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.

55. **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.

56. **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.

57. **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.

58. **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.

59. **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.

Anlage

Studiencharakteristika der Primärstudien in *Petrelli er al., 2012*

Table 1 Characteristics of the 11 Randomized Trials Included in the Metanalysis

Study author–year (ref.)	Trial N° enrolled pts PS 0-1/ median age	ADK Histology (%)	Treatment arms	Crossover to TKI (%)	EGFR mut screened pts	tot. EGFR mut. pts exp + control arms N° (%)	% EGFR mut. 19-21	Response rate % exp/control RR (p)	PFS mo (exp/control) HR (p)	OS mo (exp/ control) HR (p)
Mok TS–2009 (19) Yang CH–2010 (28)	IPASS 1217 90%/57	96,3%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 5-6+Paclitaxel 200 mg/m^2 BSA	39,5%	437	261 (59,7%)	96,1%	71,2%/47,3% RR 1.51 (p<0.001)	9,5/6,3 HR 0.48 (p<0.001)	mo N.A. HR 1.002 (p=0.990)
Maemondo M–2010 (22)	228 98,7%/63	93,4%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 +Paclitaxel 200 mg/m^2 BSA	94,6%	228 (all enrolled pts)	228 (100%)	93,8%	73,7%/30,7% RR 2.4 (p< 0.001)	10.8/5.4 HR 0.3 (p<0,001)	30.5/23.6 HR N.A. (p=0.31)
Douillard JY–2010 (23)	INTEREST 1466 88,4%/60,5	56,6%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 75 mg/m^2 BSA (2nd line)	37%	297	44 (15%)	86%	42,1%/21,1% RR 2 (p=0.04)	7/4.1 HR 0.16 (p=0.001)	14,2/16,6 HR 0,83 (p=0,59)
Mitsudomi T–2010 (24)	WJTOG3405 172 100%/64	83,5%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m^2 BSA–CDDP 80 mg/m^2 BSA	59,3%	172 (all enrolled pts)	172 (100%)	100%	62,1%/32,2% RR 1.93 (n=117 with measurable disease) (p<0.0001)	9.2/6.3 HR 0.489 (p<0.0001)	N.A.
Cappuzzo F–2010 (25)	SATURN 889 100%/60	45,3%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	67%	518	58 (11,1%)	84,4%	N.A.	mo N.A. HR 0.10 (p< 0.0001)	mo N.A. HR 0.83 (p=0.6810)
Tsao MS–2005 (26)	BR.21 731 66%/61	50%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	7,4%	177	40 (22,6%)	80%	N.A.	N.A.	mo N.A. HR 0.77 (p=0.54)
Bell DW–2005 (27)	INTACT 1 INTACT 2 2130 90%/60,6	52,3%	A: CDDP 80 mg/m^2 BSA + GEM 1250 mg/m^2 BSA +/- Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m^2 BSA +/- Gefitinib 500 mg/day	N.A.	312	32 (10%)	87,5%	72%/40% RR 1,81 (p=0,3)	6.7/4.5 HR 0.4 (p=N.A.)	mo N.A. HR 1.77 (p=N.A.)
Zhou C–2010 (29)	OPTIMAL 165 N.A./N.A.	87%	A: CBDCA AUC 5–GEM 1000 mg/m^2 BSA B: Erlotinib 150 mg/day	N.A.	165 (all enrolled pts)	165 (100%)	91%	83%/36% RR 2.3 (p 0,0000)	13.1/4.6 HR 0.16 (p < 0.0001)	N.A.
Kris MG–2009 (31)	ISEL 1692 66,5%/61,8	45%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Placebo (pretreated)	3%	215	26 (12%)	82%	37.5%/0% RR N.A.	10.8/3.8 HR N.A.	N.A.
Maruyama R–2008 (46) Kris MG–2009 (31)	V 15-32 490 95,7%/56% <64y	77,7%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m^2 BSA (2nd line)	53%	57	31 (54,4%)	96%	66.7%/45.4% RR N.A.	7.5/9.0 HR N.A.	N.A.
Eberhard DA–2005 (33)	TRIBUTE 1079 99,9%/62,6	61%	A: CBDCA AUC 6 +Paclitaxel 200 mg/m^2 BSA + Erlotinib 150 mg/day B: CBDCA AUC 6 +Paclitaxel 200 mg/m^2 BSA + Placebo	N.A.	228	29 (12,7%)	86,2%	53%/21% RR 2.5 (p=0,13)	N.A.	mo N.A. HR N.A. (p=0.96)
Rosell R (45)	EURTAC 174/ 86%/ 66	N.A.	A: erlotinib 150 mg/day B: cisplatinum-based doublets	N.A.	1,227	174 (14.1%)	100%	58%/15% RR 3.89 (p=N.A.)	5.2/9.7 HR 0.37 (p<0.0001)	NA for updated analysis

Ref.: reference; n°=number; Pts=patients; PS=performance status; ADK=adenocarcinoma; TKIs=tyrosine kinase inhibitors; EGFR=epidermal growth factor receptor; mut=mutatated; RR= risk ratio; PFS=progression free survival; OS=overall survival; mo=months; N.A.=data not available; CBDCA=carboplatin; CDDP=cisplatin; GEM=gemcitabine.

Brown T, et al. 2013 [7].

TABLE 8 Quality assessment

Reference ID	Randomisation			Baseline comparability		Eligibility criteria specified	Co-interventions identified[b]	Blinding				Withdrawals		ITT	Other outcomes
	Truly random	Allocation concealment	Number stated	Presented	Achieved[a]			Assessors	Administration	Participants	Procedure assessed	> 80% in final analysis	Reasons stated		
Jeremic 2001[63]	NS	NS	✓	✓✗	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Komaki 2002[50]	NS	✓	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Schild 2002[62]	NS	NS	✓	✓	✓	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Vokes 2002[47]	NS	✓	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Zatloukal 2004[51]	NS	✗	✓	✓	✓	✓	NS	✗	✗	✗	NA	✓	✓	✓	✗
Belani 2005[52]	NS	NS	✓	✓	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Fournel 2005[49]	NS	✓	✓	✓✗	✓✗	✓	NS	✗	✗	✗	NA	✓	✓	✗	✗
Reinfuss 2005[46]	✓	NS	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Dasgupta 2006[56]	NS	NS	✓	✓	NS	✓	✓✗	NS	NS	NS	NS	✓	NA	✗[c]	✗
Gouda 2006[59]	NS	NS	✓	✓	✓	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	NA	✓	✗

Reference ID	Randomisation			Baseline comparability		Eligibility criteria specified	Co-interventions identified[b]	Blinding				Withdrawals		ITT	Other outcomes
	Truly random	Allocation concealment	Number stated	Presented	Achieved[a]			Assessors	Administration	Participants	Procedure assessed	> 80% in final analysis	Reasons stated		
Belderbos 2007[54]	NS	NS	✓	✓	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✓	✓
Vokes 2007[48]	NS	✓	✓	✓✗	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✓	✗
Liu 2008[53]	NS	NS	✓	✓	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Socinski 2008[55]	NS	NS	✓	✓	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Berghmans 2009[45]	✓	✓	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Crvenkova 2009[57]	NS	NS	✓	✓✗	✓	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✗	NS	✗
Nyman 2009[58]	NS	NS	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✗	✗	✓
Zhu 2009[60]	NS	NS	NS	✓✗	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NA	NS	✗
Movsas 2010[61]	NS	NS	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✓	✗

✓, item adequately addressed; ✗, item not adequately addressed; ✓✗, item partially addressed; NA, not applicable; NS, not stated.

a When no *p*-values are reported the trial was assessed as NS.

b This is second-line CTX and/or palliative RT.

c Although trial intended to exclude non-completers from analysis all patients completed treatment.