

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: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms)

Vom 16. März 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf.....	16
5. Beschluss.....	18
6. Anhang.....	25
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger	25
B. Bewertungsverfahren	29
1. Bewertungsgrundlagen	29
2. Bewertungsentscheidung.....	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2 Nutzenbewertung	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	29
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
2.2.4 Therapiekosten	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	39
5.1	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH	39
5.2	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	111
5.3	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	121
5.4	Stellungnahme: medac GmbH.....	130
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	137
5.6	Stellungnahme: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	143
5.7	Stellungnahme: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	147
D.	Anlagen	160
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	160
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	175

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms) ist der 15. November 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO am 20. September 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 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 Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms) 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

ren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms) nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms) (Xalkori®) gemäß Fachinformation

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

- 1.) Für Crizotinib zur Behandlung nicht vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie 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)
 - Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
- 2.) Für Crizotinib zur Behandlung vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - a.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:
Docetaxel oder Pemetrexed
 - b.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:

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

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 Crizotinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Afatinib, Bevacizumab Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin, Vinorelbin

Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie im Off-Label-Use verordnungsfähig:

Carboplatin

Da ROS1-positive Tumore selten aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen, wurden Therapieoptionen zur Behandlung von EGFR-mutierten Tumoren für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht primär in Betracht gezogen. Zudem handelt es sich bei den Tumoren mit ROS1-Mutationen tumorhistologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

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:

Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Afatinib: Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V

Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Crizotinib (neues AWG): Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

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

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Demnach kommt für Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v. a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend.

Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet. Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 daher eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

Allgemein ist nach Beendigung der Erstlinientherapie die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treiber-Mutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Eine weitere Chemotherapie wird in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als alternative zweckmäßige, Therapieoptionen angesehen werden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem vorbehandelte Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht angezeigt ist. Dies kann insbesondere aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes der Fall sein. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Lin-

derung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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 Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms) wie folgt bewertet:

1.) nicht vorbehandelte Patienten und vorbehandelte Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom und vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC im direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher kann weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis einer RCT durchgeführt werden. Der pharmazeutische Unternehmer führte darüber hinaus eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit Crizotinib durch.

Dabei wurden acht einarmige Studien zu Crizotinib bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC identifiziert. Diese Studien sind heterogen, da sie sowohl prospektive Interventionsstudien als auch retrospektive Fallserien mit zum Teil sehr wenigen Patienten beinhalten. Von insgesamt 281 Patienten in allen acht Studien waren nur 32 Patienten nicht vorbehandelt.

Darüber hinaus zieht der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Evidenz außerhalb seines Studienpools heran unter der Annahme, dass sich Ergebnisse aus Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC (PROFILE1007 und PROFILE1014) auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen. Beide RCT vergleichen Crizotinib mit einer Chemotherapie bei nicht vorbehandelten (PROFILE1014) und vorbehandelten (PROFILE1007) Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC und wurden für diese Patienten bereits bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer führt zur Herleitung des Zusatznutzens in Folge einen Vergleich einzelner Arme aus den genannten Studien durch. Dabei stammen die Studienarme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den Studien PROFILE1007 und PROFILE1014, in denen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC untersucht wurden. Bei den Armen auf der Crizotinib-Seite handelt es sich um Daten aus den einarmigen Studien von Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

Der Vergleich basiert auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie also nicht auf Daten von Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC, sondern ausschließlich auf Daten von Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC. Vielmehr nimmt der pharmazeutische Unternehmer hierfür eine Übertragbarkeit von Behandlungsergebnissen

von ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC auf ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC an. Den Übertragbarkeitsüberlegungen des pharmazeutischen Unternehmers wird aus nachfolgend ausgeführten Gründen nicht gefolgt.

Vergleichbarkeit von Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumor und Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse

Die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen wird durch den pharmazeutischen Unternehmer aus der Ähnlichkeit der ALK- und der ROS1-Rezeptortyrosinkinasen und der vergleichbaren Bindungsaffinität von Crizotinib an die ALK- und ROS1-Rezeptortyrosinkinasen begründet. Die Vergleichbarkeit ist für den pharmazeutischen Unternehmer außerdem aufgrund der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika und der Ähnlichkeit der Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien gegeben. Da der pharmazeutische Unternehmer diese Übertragbarkeitsüberlegungen nicht ausreichend mit Daten belegt, wurde im Rahmen der Dossierbewertung durch das IQWiG eine orientierende Recherche nach Studien durchgeführt, die Informationen zu Patientencharakteristika und zum Therapieverlauf unter Chemotherapie für Patienten mit einem ROS1-positiven Tumor und einem ALK-positiven Tumor beinhalten. Die dabei identifizierten Studien und die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien zeigen viele Limitationen bezüglich ihrer Aussagekraft (z. B. retrospektiv analysierte Patientengruppen mit lückenhaft berichteten Daten).

Der pharmazeutische Unternehmer belegt seine Annahme der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika mit ALK- und ROS1-positiven Tumoren im Wesentlichen mit den Studien von Bergethon 2012 und Gainor 2013. In diesen Studien seien Patienten mit ALK- und ROS1-positivem Tumor jünger und häufiger Nie- oder Nichtraucher als in der Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Die in den beiden Studien berichteten Daten sind allerdings lückenhaft, da über Alter und Geschlecht hinausgehende Angaben teilweise gar nicht oder nur unvollständig erhoben und / oder berichtet wurden. Insgesamt kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC ähnliche Charakteristika aufweisen, weil die Daten zu den Charakteristika der Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC heterogen und unzureichend beschrieben sind. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass Behandlungsergebnisse von Patienten mit ALK-positivem NSCLC wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC übertragbar seien, ist also nicht ausreichend durch Daten gestützt.

Des Weiteren hat der pharmazeutische Unternehmer seine Annahme, dass die Prognose der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC bei Behandlung mit Standardchemotherapie vergleichbar ist, gar nicht mit Quellen belegt. Auch die orientierende Recherche des IQWiGs lieferte keine Evidenz zur Unterstützung dieser Annahme des pharmazeutischen Unternehmers. Einige Studien sprechen sogar für die Annahme, dass sich die Prognose von Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und einem ALK-positiven NSCLC unter Chemotherapie unterscheidet.

Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Behandlungsergebnisse der Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumoren wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich ihrer Prognose unter Chemotherapie übertragbar seien, ist demzufolge nicht mit Daten belegt.

Darüber hinaus liegen eine Vielzahl von weiteren Limitationen vor.

So hat der pharmazeutische Unternehmer keine Suche nach nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt, um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie außerhalb von RCT zu ermöglichen. Des Weiteren überprüft der pharmazeutische Unternehmer nicht die Verfügbarkeit neuer Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC seit den bisherigen frühen Nutzenbewertungen. Außerdem führt

der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich einzelner Arme aus den verschiedenen acht einarmigen Studien (Crizotinib-Seite) und der beiden RCT (Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht konsequent durch, da er die Ähnlichkeit der Studien und damit die Voraussetzung für einen solchen Vergleich, nicht prüft. Insgesamt weisen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien zu Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC große Datenlücken auf, wodurch auch die Interpretierbarkeit eines Vergleichs auf Basis dieser einarmigen Studien aus inhaltlichen Gründen fraglich wäre.

Fazit

Die im Rahmen der Dossierbewertung durchgeführte orientierende Recherche des IQWiG identifizierte Studien, die Zweifel an der Vergleichbarkeit der Prognose unter Chemotherapie und an der vom pharmazeutischen Unternehmer postulierten Vergleichbarkeit der Charakteristika der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem Tumor vermitteln. Daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt, dass sich die Ergebnisse aus den RCT mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC für die vorliegende Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen. Dies betrifft auch den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, da die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls aus den RCT bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC stammen.

In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Crizotinib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

2.) vorbehandelte Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen

Für vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Fragestellung keine Daten vorgelegt.

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

1. nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

ca. 80 – 500 Patienten

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

Für diesen Beschluss wird auf die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 16. Juni 2016 Bezug genommen.

Demnach kommen ca. 300 bis 900 Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) für eine Erstlinienbehandlung mit Crizotinib in Frage. Diese Patienten entsprechen einem prozentualen An-

teil von 3,6 % der Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC. Für den Anteil der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC wird eine Spanne von 1 – 2 % aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu diesem Beschluss übernommen. Über eine entsprechende Verhältnisbildung ergeben sich 83 bis 500 nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC, die mit Crizotinib behandelt werden können.

2) vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

a.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

ca. 90 – 190 Patienten

b.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

ca. 40 – 80 Patienten

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

Für diesen Beschluss wird auf die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 2. Mai 2013 Bezug genommen.

Demnach kommen ca. 480 vorbehandelte Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage. Von den ca. 480 Patienten in der Zielpopulation entfallen ca. 340 Patienten auf die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt und ca. 140 Patienten auf die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt.

Diese Patienten entsprechen jeweils einem prozentualen Anteil von 3,6 % der Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC. Für den Anteil der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC wird jeweils eine Spanne von 1 – 2 % aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu diesem Beschluss übernommen. Über eine entsprechende Verhältnisbildung ergeben sich 94 bis 189 vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen und 39 bis 78 vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen und die jeweils mit Crizotinib behandelt werden können.

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 XALKORI[®] (Wirkstoff: Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib soll 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.

ROS1-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein präzises und validiertes Verfahren für den Nachweis von ROS1 erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Ein ROS1-positiver NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit Crizotinib erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Erfahrung mit den spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 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				
Crizotinib	2 × täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Kombinationstherapien: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum²</i>				
Cisplatin	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Carboplatin ³	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Vinorelbin	2 × pro 21-Tage-Zyklus	17	2	34
Gemcitabin	2 × pro 21-Tage-Zyklus	17	2	34
Docetaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Paclitaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Pemetrexed	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
<i>Monotherapien</i>				
Gemcitabin	3 × pro 28-Tage-Zyklus	13	3	39
Vinorelbin	1 × wöchentlich	52	1	52

² Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben

³ Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

Docetaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Pemetrexed	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
<i>Best-Supportive-Care</i>	patientenindividuell unterschiedlich			

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 m² (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 nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Crizotinib	500 mg	500 mg	2 × 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Kombinationstherapie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum ²					
Cisplatin	75 – 100 mg / m ²	141,8 – 189 mg	1 × 50 und 1 × 100 mg bis 2 × 100 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 50 mg und 17 Durchstechflaschen mit 100 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Carboplatin ⁴	500 mg / m ²	945 mg	1 × 600 mg und 1 × 450 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 600 mg und 17 Durchstechflaschen mit 450 mg
Vinorelbin	25 – 30 mg / m ²	47,3 – 56,7 mg	1 × 50 mg bis 1 × 50 mg und 1 × 10 mg	34	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit

⁴ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie als Dosierung angegeben: 500 mg / m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

					50 mg und 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
Gemcitabin	1250 mg / m ²	2362,5 mg	2 × 1000 mg und 2 × 200 mg	34	68 Durchstechflaschen mit 1000 mg und 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
Docetaxel	75 mg / m ²	141,8 mg	1 × 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg / m ²	330,8 mg	1 × 300 mg und 2 × 30 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 300 mg und 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
Pemetrexed	500 mg / m ²	945 mg	2 × 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
Monotherapie					
Gemcitabin	1000 mg / m ²	1.890 mg	2 × 1000 mg	39	78 Durchstechflaschen mit 1000 mg
Vinorelbin	25 – 30 mg / m ²	47,3 – 56,7 mg	1 × 50 mg bis 1 × 50 mg und 1 × 10 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit 50 mg und 52 Durchstechflaschen mit 10 mg
Docetaxel	75 mg / m ²	141,8 mg	1 × 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	500 mg / m ²	945 mg	2 × 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Crizotinib	6.087,77 € 250 mg, 60 Kapseln	6.086,00 € [1,77 € ⁵ ; 0,00 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ⁵ ; 3,10 € ⁶] 43,87 € [1,77 € ⁵ ; 1,73 € ⁶]
Carboplatin ⁷	333,81 € 600 mg, 1 Durchstechflasche 252,90 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,72 € [1,77 € ⁵ ; 15,32 € ⁶] 239,65 € [1,77 € ⁵ ; 11,48 € ⁶]
Vinorelbin	156,38 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 41,33 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	136,21 € [1,77 € ⁵ ; 18,40 € ⁶] 35,72 € [1,77 € ⁵ ; 3,84 € ⁶]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche 28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € ⁵ ; 3,00 € ⁶] 26,07 € [1,77 € ⁵ ; 0,84 € ⁶]
Docetaxel	1.397,30 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1.220,09 € [1,77 € ⁵ ; 175,44 € ⁶]
Paclitaxel	1181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche 127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1.123,19 € [1,77 € ⁵ ; 56,47 € ⁶] 119,98 € [1,77 € ⁵ ; 5,52 € ⁶]
Pemetrexed	2.533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2.077,31 € [1,77 € ⁵ ; 454,16 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 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. Infusionsbehälter, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

⁷ Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label-Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

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 Arzneimittelpreis 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 ^a	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin	<u>Forcierte Diurese:</u> ^b 375 ml Mannitol 10 % Inf.-Lsg.	91,10 € ^f	17	154,87 €
	<u>Hydrierung:</u> 3 – 4,4 l NaCl 0,9 % Inf.-Lsg	32,58 € ^g 43,91 € ^h	17	166,16 € bis 258,87 €
Paclitaxel	<u>Prämedikation:</u> ^c 2 × 20 mg Dexamethason oral	72,04 € ^d	17	122,47 €
	50 mg Diphenhydramin i.v.	61,95 € ⁱ	17	26,33 €
	50 mg Ranitidin i.v.	13,06 € ^j	17	44,40 €
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u> 2 × 4 mg Dexamethason oral	72,04 € ^d	51	73,48 €
	350 – 1000 µg Folsäure oral	12,13 € ^e	365	44,27 - 88,55 €
	1000 µg Vitamin B12 i.m.	6,71 € ^k	6	4,03 €
a) Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. b) Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015) c) Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013) d) Festbetrag, 100 × 4 mg Tabletten e) Folverband, 100 Tabletten; aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten, erfolgt die Kostenberechnung für eine Dosis-spanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation zu Pemetrexed eine Dosis-spanne von 350 - 1000 µg angegeben ist. f) 10 × 500 ml g) 10 × 1000 ml h) 20 × 500 ml i) 10 × 20 mg j) 5 × 50 mg k) Festbetrag Cyanocobalamin, 10 × 1000 µg Injektionslösung				

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 verhan-

delt 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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 2. Juni 2016, eingegangen am 2. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. Juli 2016 statt.

Am 20. September 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. September 2016 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 Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Dezember 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2017 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder

sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2017 28. Februar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 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 16. März 2017 (BAnz AT 09.04.2017 B2), wie folgt zu ändern:

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Crizotinib gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms)

Beschluss vom: 16. März 2017

In Kraft getreten am: 16. März 2017

BAnz AT 13.04.2017 B7

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.08.2016):

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (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 platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:

Docetaxel oder Pemetrexed

- b.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Es liegen keine validen Daten vor.

- 2) vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

- a.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:

Es liegen keine validen Daten vor.

- b.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:

Es liegen keine Daten vor.

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

- 1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

ca. 80 – 500 Patienten

- 2) vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

- a.) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

ca. 90 – 190 Patienten

- b.) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

ca. 40 – 80 Patienten

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 XALKORI[®] (Wirkstoff: Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-

positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib soll 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.

ROS1-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein präzises und validiertes Verfahren für den Nachweis von ROS1 erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Ein ROS1-positiver NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit Crizotinib erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Erfahrung mit den spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74.046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Cisplatin + Vinorelbin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6.590,56 bis 8.272,88 € 321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	8.454,10 bis 8.921,94 € 321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	22.700,95 bis 23.168,79 € 321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	25.132,97 bis 25.600,81 € 514,23 bis 606,94 €
Cisplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72.587,96 bis 73.055,80 € 442,81 bis 579,80 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	14.089,43 bis 15.303,91 €
Carboplatin + Gemcitabin	15.952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	30.199,82 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Carboplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	32.631,84 € 193,20 €
Carboplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80.086,83 € 121,78 bis 166,06 €
<i>Monotherapien</i>	
Gemcitabin	5.416,32 €
Vinorelbin	7.082,92 bis 8.940,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15.02.2017)

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
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2.754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2.754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €

2) vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

a.) für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74.046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Docetaxel	20.741,53 €
Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70.628,54 € 121,78 bis 166,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2017)

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
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €

b.) für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74.046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2017)

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 13. April 2017
BAnz AT 13.04.2017 B7
Seite 1 von 4

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)
Crizotinib
(neues Anwendungsgebiet:
ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 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 16. März 2017 (BAnz AT 03.04.2017 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Crizotinib gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Crizotinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (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 platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 2) vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:

Docetaxel oder Pemetrexed

- b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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:

- 1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Es liegen keine validen Daten vor.

- 2) vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:

Es liegen keine validen Daten vor.

- b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:

Es liegen keine Daten vor.

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

- 1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

ca. 80 bis 500 Patienten

- 2) vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

- a) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

ca. 90 bis 190 Patienten

- b) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

ca. 40 bis 80 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 XALKORI® (Wirkstoff: Crizotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib soll 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.

ROS1-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein präzises und validiertes Verfahren für den Nachweis von ROS1 erforderlich (siehe Fachinformation Nummer 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Ein ROS1-positiver NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit Crizotinib erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Erfahrung mit den spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Nummer 4.4).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1. nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74 046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum	
Cisplatin + Vinorelbin	6 590,56 – 8 272,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 454,10 – 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	22 700,95 – 23 168,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	25 132,97 – 25 600,81 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	514,23 – 606,94 €
Cisplatin + Pemetrexed	72 587,96 – 73 055,80 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	442,81 – 579,80 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum	
Carboplatin + Vinorelbin	14 089,43 – 15 303,91 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	30 199,82 €
Carboplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	32 631,84 € 193,20 €
Carboplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80 086,83 € 121,78 – 166,06 €
Monotherapien	
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 082,92 – 8 940,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 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
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

2. vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

a) für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74 046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	20 741,53 €
Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70 628,54 € 121,78 – 166,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 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
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

b) für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74 046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Februar 2017)

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. September 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Crizotinib (neues Anwendungsgebiet - ROS1-positiv)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet - ROS1-positiv)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Crizotinib
- **Handelsname:** Xalkori®
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-261)

- [Modul 1 \(514,7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1704/2016-09-16_Modul1_Crizotinib.pdf)
- [Modul 2 \(524,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1705/2016-09-16_Modul2_Crizotinib.pdf)

- [Modul 3A \(1,5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1706/2016-09-16_Modul3A_Crizotinib.pdf)
- [Modul 3B \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1707/2016-09-16_Modul3B_Crizotinib.pdf)
- [Modul 4 \(3,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1709/2016-09-16_Modul4AB_Crizotinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(12,1 MB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1717/2016-10-01_Informationen-zVT_Crizotinib-D-261.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Crizotinib (XALKORI®)

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Crizotinib zur Behandlung nicht vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie 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)

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Für Crizotinib zur Behandlung vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:

- Docetaxel oder Pemetrexed

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der

Stand der Information: Juli 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 02.01.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(535,4 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1711/Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib-2016-10-01-D-261.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2017
- Mündliche Anhörung: 06.02.2017

Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2017 [per E-Mail](#)

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

Stellungnahme abgeben

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

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

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

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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 **23.01.2017** 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-%20Crizotinib%20-%202016-10-01-D-261) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Crizotinib - 2016-10-01-D-261*). 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 beigelegt 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 VerO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.02.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2017 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: Mitte März 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.11.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/44/>)
- [Verfahren vom 01.01.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/>)
- [Verfahren vom 01.07.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/248/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.02.2017 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)

Stand: 25.01.2017

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	23.01.2017
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	19.01.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	20.01.2017
MSD SHARP & DOHME GMBH	21.01.2017
medac GmbH	20.01.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.01.2017
"Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.)"	23.01.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	23.01.2017

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
Pfizer Pharma GmbH						
Gillhaus, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Leverkus, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Glastetter, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Krüger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Griebsch, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Augustin, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA						
Ebner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Frank-Tewaag, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Steck, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Levin, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
"Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.)"						
Prof. Jürgen Wolf,	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Sebastian, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Griesinger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	23.Januar 2017
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeine Anmerkungen zur Durchführbarkeit einer RCT in den Anwendungsgebieten A und B der vorliegenden Bewertung und der besonderen Situation bezüglich einer zielgerichteten Behandlungsoption für Patienten mit ROS1-positivem NSCLC: Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lag keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Crizotinib in den Anwendungsgebieten A und B vor, und auch durch die systematische Literaturrecherche wurde keine solche identifiziert. Für die Behandlungsoption von Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib wird eine zu einem gewissen Grad vergleichbare Situation der Generierung adäquater Evidenz zur Bewertung von Crizotinib in dieser Indikationserweiterung (für Zulassungsbehörden und Nutzenbewertungsverfahren) erkennbar, wie sie vor 4 bis 5 Jahren bei der (Erst-)Zulassung von Crizotinib für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bestand. Es handelt sich auch bei ROS1 um eine neue spezifische molekulare Subtumentität des NSCLC, für die bisher keine zielgerichtete Therapieoption bestand, für die aber sehr gut fundierte Erkenntnisse auch bereits aus nicht-vergleichenden klinischen Studien vorliegen, die unter dieser Therapieoption einen hochgradigen klinischen Nutzen für die betroffenen Patienten erkennen lassen. Deshalb soll hier auch noch einmal die Historie des Zulassungsprozesses für diese Indikationserweiterung von Crizotinib kurz dargestellt werden. Im Frühjahr 2015 wurde von der FDA eine „breakthrough therapeutic designation“ ausgesprochen und im März 2016 in eine Zulassung unter „priority review status“ umge-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wandelt. Erstmals war die FDA im Herbst 2013 an Pfizer herangetreten, um den Entwicklungsplan von Crizotinib bei ROS1-positivem NSCLC zu erfragen (1). Ende 2014 hat die FDA Pfizer aufgrund der überzeugenden klinischen Datenlage zur Patientenkohorte mit ROS1-positivem NSCLC in der Studie PROFILE 1001 ermutigt, eine „breakthrough therapy designation“ zu beantragen (1). Bereits zu diesem Zeitpunkt wurde Crizotinib als Therapieoption für Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC in den NCCN Guidelines genannt (2). In einem Meeting mit der EMA im Frühjahr 2015 hat auch die EMA die Akzeptanz der Studie PROFILE 1001 für ein Zulassungsverfahren signalisiert, welches im Rahmen eines offiziellen Scientific Advice Meetings im Oktober 2015 bestätigt wurde (3). Seit April 2015 wurde sowohl die ROS1 Diagnostik, sowie bei Vorliegen von ROS1 Positivität die zielgerichtete Therapie ab Erstlinientherapie von der DGHO empfohlen (4). Mit der Zulassungserweiterung von Crizotinib wird ein dauerhafter Off-Label-Use von Crizotinib für die Behandlung des ROS1-positiven NSCLC in Europa bzw. Deutschland hinfällig; die Anwendung wird damit auch in Europa rechtssicher. Der Unterschied – angesichts dieser zunächst vergleichbaren Ausgangssituation – für die Evidenzgenerierung der Effekte einer Crizotinib-Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC besteht nun darin, dass diese Patienten mit einer Prävalenz von ca. 1 bis 2% aller NSCLC-Patienten noch einmal um einen Faktor von ca. 2 bis 4 seltener sind, als Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Dies macht die Durchführung von RCT besonders schwierig und allein angesichts der niedrigen Prävalenz wegen der hohen Anzahl zu screenender Patienten in der Rekrutierung sehr zeitaufwändig. Darüber hinaus ist die Situation dahingehend eine völlig andere, als die positiven Effekte einer Crizotinib-Behandlung bei Tumoren mit den molekularbiologisch sehr ähnlichen ALK-Translokationen bereits sehr gut belegt und anerkannt sind. Insofern ist es sehr	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
herausfordernd, aufgrund der geschilderten aktuellen Sachlage, Patienten in der Indikation mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC zur Teilnahme an einer randomisierten Studie im Vergleich zu Standardchemotherapie zu bewegen. Die Patientencharakteristika zwischen beiden molekularen NSCLC Subtumorentitäten (ALK und ROS1) sind sehr ähnlich, es besteht eine genetische Homologie des ROS1-Kinase Gens im Vergleich zum ALK-Kinase Gen und die Bindungsaffinität von Crizotinib zur ROS1-Kinase im Vergleich zu ALK ist ähnlich hoch. Mit der daraus resultierenden vergleichbaren Potenz der Hemmung der Tyrosinkinase wird sehr gut die begründete Erwartung gestützt, dass deutlich positive, patientenrelevante Behandlungseffekte von Crizotinib im Vergleich zur Standardchemotherapie auch bei den Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC (d.h. der vorliegenden Indikationserweiterung in beiden Anwendungsgebieten A und B) vorhanden sind. Diese genannten Aspekte, die in der gegebenen Situation eine besondere Herausforderung für die Zulassung und Nutzenbewertung darstellen, wurden auch im EMA Scientific Advice Meeting von der CHMP diskutiert (3). Die Zulassung für die hier relevante Indikationserweiterung von Crizotinib in Europa wurde im Wesentlichen auf Basis der Zulassungsstudie PROFILE1001 und dreier weiterer, ergänzend beschriebener, einarmiger Beobachtungsstudien (die ebenfalls Bestandteil der in Modul 4AB dargestellten Evidenz sind) erteilt (5). Die Begründung des Zusatznutzens beruht zum einen auf den Ergebnissen der acht identifizierten nicht vergleichenden Studien für beide Anwendungsgebiete A und B und zum anderen auf Übertragbarkeitsargumenten bezüglich der Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien zu bereits vom G-BA bewerteten Indikationen von Crizotinib (bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patien-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten mit ALK-positivem NSCLC). Zusätzlich werden in einem unadjustierten indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC) die Effekte bezüglich der verfügbaren Wirksamkeitsendpunkte sowie von Endpunkten zur Sicherheit/Verträglichkeit von Crizotinib in beiden hier vorliegenden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem, ROS1-positivem NSCLC zur Begründung des Zusatznutzens diskutiert. Es soll an dieser Stelle kurz auf die Rolle von einarmigen, nicht-vergleichenden Studien zur Erlangung der Zulassung in der Situation moderner, hochwirksamer gezielter Krebstherapien eingegangen werden. Durch die Entdeckung onkogener Treibermutationen, wie beispielsweise EGFR, ALK und ROS1, ist es möglich geworden, Patienten, deren Tumor Träger dieser Merkmale ist, sehr viel wirksamere gezielte Therapien zur Verfügung zu stellen, die darüber hinaus auch eine günstige Verträglichkeit besitzen. Einher geht diese Entwicklung jedoch einerseits mit einer oft sehr deutlichen Reduktion der dafür in Frage kommenden Patientenpopulationen (z.B. bei ROS1 nur 1 bis 2% aller NSCLC-Patienten), was die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien schon von daher sehr erschwert. Andererseits entsteht durch die bereits vorliegende positive Evidenz ein erhöhter zeitlicher Druck, Crizotinib auch in der neuen Indikation zur Zulassung zu führen und damit schnellstmöglich für die Patienten zugänglich zu machen. Dies hat – trotz des in der Onkologie häufig fehlenden „<i>orphan drug status</i>“, dessen Voraussetzungen bezüglich der Prävalenzen hier erfüllt sind – z.B. bei Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC bei der FDA und der EMA dazu geführt, dass die Zulassungsverfahren ebenfalls auf der Basis von nicht-vergleichenden Studien begonnen wurden. Crizotinib kam auf dieser Basis schließlich in ein „<i>accelerated</i>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>approval</i>“-Verfahren (USA) bzw. gelangte in Europa zunächst mit „<i>conditional approval</i>“ zur Zulassung. Für diese zuerst untersuchte 2 bis 4-mal häufigere Entität des NSCLC (ALK-Translokation des NSCLC), die sehr viel Ähnlichkeiten mit der ROS1-Kohorte aufweist, liegen inzwischen die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vor. Ein beträchtlicher Zusatznutzen konnte sowohl für nicht-vorbehandelte Patienten, als auch für vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem NSCLC vom G-BA attestiert werden. Bezüglich der Zulassungsverfahren dient das Beispiel von Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC gewisser Maßen sogar als Paradigma für die Verwendung von sehr positiven einarmigen Studienergebnissen im Rahmen von Zulassungsverfahren (6). Darüber hinaus wurden von der FDA zwischen 2002 bis 2013 insgesamt 13 Zulassungen auf Basis des ORR aus einarmigen Studien erteilt (7). Noch einmal seien die Hauptargumente zusammengefasst, weshalb in dieser besonderen Situation - trotz des Fehlens von RCT zu Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC - im Kontext der bisherigen Evidenz zu Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC unter zusätzlicher Berücksichtigung molekularbiologischer und pharmakodynamischer Fakten eine frühe Nutzenbewertung im Sinne einer Übertragbarkeit ermöglicht werden kann. Physiologisch ist ROS1 (ebenso wie ALK) eine Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK), deren Rezeptor zur Familie der Insulin-Rezeptoren gehört (8, 9). Die Aminosäuren der Kinase-Domänen von ALK und ROS1 innerhalb der ATP-Bindungsstellen sind zu 77% identisch (10, 11). Diese biochemische Homologie ist die plausible Basis dafür, dass die Bindungsaffinität von Crizotinib an ALK und ROS1 sehr gut vergleichbar und für beide spezifischen NSCLC-Entitäten (ALK und ROS1), wie gezeigt wurde, sehr hoch ist	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(12, 13). Dies lässt eine vergleichbare Wirksamkeit von Crizotinib als sehr plausibel erscheinen. Trotz dieser Vergleichbarkeit treten ALK- und ROS1-Translokationen äußerst selten gleichzeitig im gleichen Tumor auf, was deren Eigenständigkeit als neue molekular definierte Tumorentitäten beim NSCLC unterstreicht (14, 15). ROS1 ist eine von 58 bekannten Rezeptortyrosinkinasen (RTK) und das einzige Mitglied der ROS1 RTK Familie. Evolutionär und phylogenetisch ist ROS1 der ALK RTK Familie besonders nah (16). Um die Aminosäure Interaktionen zwischen Crizotinib und den ALK und ROS1 Kinasedomänen zu untersuchen, hat eine Forschungsgruppe eine in Silico Methode angewendet. In der ALK Kinasedomäne wurden 20 potentielle Aminosäure Reste identifiziert, die mit Crizotinib interagieren können, während es bei der ROS1 Kinase 18 Aminosäurereste sind (17). In in vitro Phosphorylierungsexperimenten wurde die inhibitorische Konzentration 50 (IC50) der Kinase-Aktivität ermittelt, bei welcher Crizotinib die Kinasedomäne von den beiden häufigsten EML4-ALK Varianten V1 und V3, sowie von ROS1 zu inhibieren vermag. Als mittlere inhibitorische Konzentration (IC50) wird die Konzentration eines Inhibitors bezeichnet, bei der eine halbmaximale Inhibition beobachtet wird. Es wurden IC50 Mittelwerte von 63nM (EML-ALK V1) und 74nM (EML4-ALK V3) sowie 47nM für die SLC34A-ROS1 Fusionvariante ermittelt (5, 12, 18), was ein Indikator für eine vergleichbare inhibitorische Aktivität ist. Darüber hinaus zeigen pharmakokinetische Analysen im Plasma von Studienpatienten vergleichbare Talspiegel-Konzentrationen („trough“) im pharmakokinetischen Gleichgewicht („steady state“), was Ausdruck einer sehr vergleichbaren Elimination von aufgenommenen, identischen Dosen von Crizotinib bei Patienten mit ALK positiven und ROS1 positiven NSCLC entspricht (siehe nachfolgende	

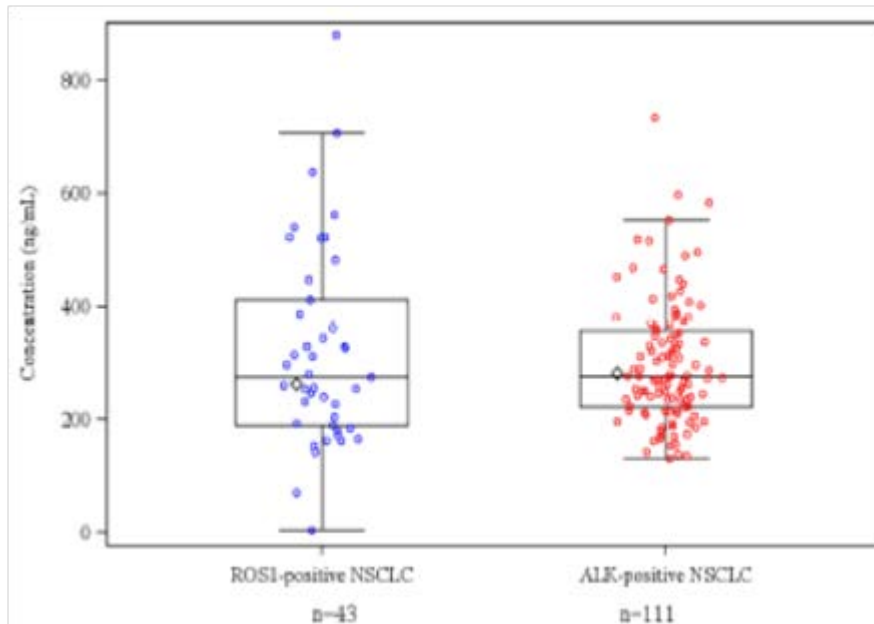
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung aus (5)).



Box plot provides median and 25%/75% quartiles, with whiskers for the lowest and highest values within 1.5 times interquartile range. Diamonds represent geometric means, and circles represent individual values. Quelle: (5)

Diese nahezu identische Crizotinib Exposition führt zu einem klinisch sehr vergleichbaren, konsistenten Verträglichkeitsprofil bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC im Vergleich mit Patienten, die an ALK-positivem NSCLC erkrankt sind. Dies spiegelt sich schlussendlich so auch in den Ergebnissen der Studie PROFILE 1001 wider. So folgert die EMA aus der Analyse des Sicherheitsprofils im E-

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PAR auch: <i>“No new safety signals were identified from patients with ROS1-positive NSCLC, as reported AEs and laboratory abnormalities were consistent with the established safety profile as described in the current Pfizer reference product label information for crizotinib. The safety profile of crizotinib in the 53 patients with ROS1-positive NSCLC in Study 1001 was consistent with the known overall crizotinib safety profile.”</i> (5) Die dargestellten Übereinstimmungen erlauben in letzter Konsequenz den Verweis auf die ausführlichen Analysen des Verträglichkeitsprofils von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den beiden Studien PROFILE 1007 und PROFILE 1014. Somit ergibt sich ganz unabhängig von dem Aspekt der Vergleichbarkeit der beiden Patientenkollektive (ALK- und ROS1 positives NSCLC) und der dargestellten hohen Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC ein Zusatznutzen für Crizotinib bei der Verträglichkeit, den der GBA im Nutzenbewertungsverfahren bei ALK-positivem NSCLC sowohl in der Erstlinientherapie, als auch bei vorbehandelten Patienten in seinen Beschlüssen gewürdigt hat. Hinzu kommt, dass die Charakteristika der betroffenen Patientenkollektive (ALK- und ROS1-positives NSCLC) bei beiden Tumor-Entitäten weitgehend vergleichbar sind: Die Patienten sind in der Regel jünger und häufiger Nie- bzw. Nichtraucher im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten, histologisch werden sie zu über 80% in Adenokarzinomen identifiziert und kommen bei Plattenepithelkarzinomen nur äußerst selten vor (14, 15). Auch die Charakteristika der Patienten aus den beiden für den indirekten Vergleich herangezogenen RCT bei ALK-positivem NSCLC (PROFILE 1007 und	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1014) zeigen diese weitgehende Vergleichbarkeit zu den Patienten der hier diskutierten Bewertung sehr deutlich (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (weiter unten) sowie Anhang 1 zur Stellungnahme). Dabei ist zu berücksichtigen, dass insbesondere die sehr kleinen Fallzahlen der retrospektiven Studien oder Fallserien der dargestellten Studien natürlich auch starke Unsicherheiten aufgrund zufallsbedingter Selektionseffekte bezüglich konkreter Charakteristika dieser Studienpopulationen bedingen. Für die beiden in der hier diskutierten Evidenzbasis fallzahlmäßig bei weitem dominierenden Studien (Goto 2016 und PROFILE1001) zeigt sich jedoch eine sehr hohe Übereinstimmung zu PROFILE1007 und 1014. Auch der „natürliche Verlauf“, d.h. die Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien (wie der für beide Anwendungsgebiete festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie), für Patienten mit ALK- und ROS1-positivem NSCLC kann als sehr ähnlich eingeschätzt werden. Aus diesen Argumenten ergibt sich zusammenfassend, dass es bei der vorliegenden Evidenz für die tatsächliche Effektivität von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC auf Basis einer nicht-vergleichenden Studie sehr plausibel ist, dass aus einer randomisierten kontrollierten Studie bei einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein vergleichbarer Zusatznutzen ableitbar wäre. Hinzu kommt ein vergleichbares Sicherheitsprofil. Diese hier nochmals dargestellten Verhältnisse und Erkenntnisse haben dazu geführt, dass die CHMP in ihrem Bewertungsbericht (5) keinerlei Bedenken bezüglich der Wirksamkeit von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC sieht und zusammenfassend feststellt: „Available data are considered to sufficiently support the efficacy of crizotinib in ROS-1 patients regardless of the line of treatment.“ („Die verfügbaren Daten unterstützen ausreichend die Wirksamkeit	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Crizotinib bei ROS1-positiven Patienten – unabhängig von der Therapielinie.“) (5). Auch die FDA hat auf dieser Evidenzbasis positiv entschieden (19) Diese Bewertung hat sich auch in den Empfehlungen internationaler Leitlinien (20, 21) und der nationalen DGHO-Leitlinie (22) niedergeschlagen. Diese Leitlinien empfehlen Crizotinib für beide Anwendungsgebiete (nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten) von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC. Damit befinden sich die Empfehlungen nach diesen Leitlinien in Übereinstimmung zu den Empfehlungen bei ALK-positivem NSCLC, wobei bei ROS1-positivem NSCLC noch verstärkend hinzukommt, dass es dafür bisher keine Zulassung für einen alternativen TKI gibt, d.h. außer Crizotinib steht derzeit nur Standardchemotherapie für diese Patienten zur Verfügung (dies entspricht auch der Festlegung der ZVT durch den G-BA (23)).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13 (Tabelle 5) und S. 23	Anmerkung: Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen mit ROS1- und ALK-positiven Tumor Es wird in der Literatur mehrfach berichtet, dass die Charakteristika der betroffenen Patientenkollektive bei den beiden Tumor-Entitäten ALK und ROS1 weitgehend vergleichbar sind: Die Patienten sind in der Regel jünger und häufiger Nie- bzw. Nichtraucher im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten, histologisch werden sie zu über 80% in Adenokarzinomen identifiziert und kommen bei Plattenepithelkarzinomen nur äußerst selten vor (14, 15). Das IQWiG kritisiert, dass diese in der Fachwelt akzeptierte Einschätzung nicht durch eine systematische Literaturrecherche belegt wurde. Das Institut führt eine eigene orientierende Recherche durch. Von den zusätzlich zu den im Dossier verwendeten Quellen identifizierten Studien, zieht das Institut nur die Studien bzw. Publikati-	<u>Vergleichbarkeit von Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumor und Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse</u> Die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen wird durch den pharmazeutischen Unternehmer aus der Ähnlichkeit der ALK- und der ROS1-Rezeptortyrosinkinasen und der vergleichbaren Bindungsaffinität von Crizotinib an die ALK- und ROS1- Rezeptortyrosinkinasen begründet. Die Vergleichbarkeit ist für den pharmazeutischen Unternehmer außerdem aufgrund der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika und der Ähnlichkeit der Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien gegeben. Da der pharmazeutische Unternehmer diese Übertragbarkeitsüberlegungen nicht ausreichend mit Daten belegt, wurde im Rahmen der Dossierbewertung durch das IQWiG eine orientierende Recherche nach Studien durchgeführt, die Informationen zu Patientencharakteristika und zum Therapieverlauf unter Chemotherapie für Patienten mit einem ROS1- positiven Tumor und einem ALK-positiven Tumor beinhalten. Die dabei identifizierten Studien und die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien zeigen viele Limitationen bezüglich ihrer Aussagekraft (z. B. retrospektiv analysierte Patientengruppen mit lückenhaft berichteten Daten). Der pharmazeutische Unternehmer belegt seine Annahme der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika mit ALK- und ROS1-positiven Tumoren im

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	onen heran, die Patientencharakteristika zu beiden Teilkollektiven gleichzeitig berichten (zu Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC). So identifiziert das IQWiG 6 zusätzliche Studien (wobei es die ROS1-positive Kohorte der Studie PROFILE1001, die im Dossier ausführlich berichtet wird, sowie die ebenfalls berichtete Studie Scheffler 2016 jeweils als neue Studien benennt). Stattdessen zieht das Institut zusätzlich die ALK-positive Kohorte der Studie PROFILE1001 zusätzlich heran. Mit diesem Ansatz reduziert es auch die ursprünglich im Dossier zitierte Übersichtsarbeit von Gainor 2013 (15) von 11 auf eine heranzuziehende Studie. Dies ist nicht nachvollziehbar, da es sich auch innerhalb der berichteten Studien um jeweils separate und oft speziell selektierte Kohorten handelt, so dass man ebenso gut einzelne Kohorten aus unterschiedlichen Quellen miteinander hätte heranziehen und vergleichen können. Insgesamt bleibt jedoch das Problem bestehen, dass es sich um retrospektive Kohortenstudien aus sehr unterschiedlichen Regionen und Zeiten mit sehr kleinen Stichprobenumfängen der identifizierten ROS1- bzw.	Wesentlichen mit den Studien von Bergethon 2012 und Gainor 2013. In diesen Studien seien Patienten mit ALK- und ROS1- positivem Tumor jünger und häufiger Nie- oder Nichtraucher als in der Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Die in den beiden Studien berichteten Daten sind allerdings lückenhaft, da über Alter und Geschlecht hinausgehende Angaben teilweise gar nicht oder nur unvollständig erhoben und / oder berichtet wurden. Insgesamt kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC ähnliche Charakteristika aufweisen, weil die Daten zu den Charakteristika der Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC heterogen und unzureichend beschrieben sind. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass Behandlungsergebnisse von Patienten mit ALK-positivem NSCLC wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC übertragbar seien, ist also nicht ausreichend durch Daten gestützt. Des Weiteren hat der pharmazeutische Unternehmer seine Annahme, dass die Prognose der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC bei Behandlung mit Standardchemotherapie vergleichbar ist, gar nicht mit Quellen belegt. Auch die orientierende Recherche des IQWiGs lieferte keine Evidenz zur Unterstützung dieser Annahme des pharmazeutischen Unternehmers. Einige Studien sprechen sogar für die Annahme, dass sich die Prognose von Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und einem ALKpositiven NSCLC unter Chemotherapie unterscheidet.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ALK-positiven NSCLC handelt. Insofern kann auf diese Weise weder ein „Beweis“ noch ein „Gegenbeweis“ für die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika abgeleitet werden. Zumal es sich bei den als neu eingestuft bzw. tatsächlich neu dargestellten Studien (24-29) der Nutzenbewertung (siehe dort Tabelle 5 und die dortigen Referenzen 14 bis 19) um für die Fragestellung schwierig interpretierbare Quellen handelt und auch der „Gegenbeweis-Charakter“ dieser Studien durch die verfügbaren Daten nur in wenigen Fällen im Ansatz berechtigt erscheint. Es liegen auf dem Hintergrund der Fallzahlen nämlich nur sehr wenige Aspekte vor, bezüglich derer sich die ALK- und ROS1-Kohorten relevant unterscheiden könnten: Nur bei insgesamt 3 der 8 einbezogenen Studien (24, 25, 27) scheint sich das mediane Alter zwischen den Kohorten deutlicher zu unterscheiden. Das bedeutet jedoch gleichzeitig, dass bei 5 der 8 Studien weder dieses Phänomen bezüglich des Alters überhaupt auftritt, noch sich bezüglich anderer berichteter Charakteristika wesentliche Unterschiede zeigen. Außerdem handelt es sich insgesamt gerade bei diesen 3 Studien sowie bei einer weiteren Studie (26) um insgesamt für die jeweiligen Studien sehr selektive Kollektive (z.B. nur	Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Behandlungsergebnisse der Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumoren wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich ihrer Prognose unter Chemotherapie übertragbar seien, ist demzufolge nicht mit Daten belegt. Darüber hinaus liegen eine Vielzahl von weiteren Limitationen vor. So hat der pharmazeutische Unternehmer keine Suche nach nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt, um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie außerhalb von RCT zu ermöglichen. Des Weiteren überprüft der pharmazeutische Unternehmer nicht die Verfügbarkeit neuer Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC seit den bisherigen frühen Nutzenbewertungen. Außerdem führt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich einzelner Arme aus den verschiedenen acht einarmigen Studien (Crizotinib-Seite) und der beiden RCT (Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht konsequent durch, da er die Ähnlichkeit der Studien und damit die Voraussetzung für einen solchen Vergleich, nicht prüft. Insgesamt weisen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien zu Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC große Datenlücken auf, wodurch auch die Interpretierbarkeit eines Vergleichs auf Basis dieser einarmigen Studien aus inhaltlichen Gründen fraglich wäre.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Adenokarzinome, nur Adenokarzinome, die auch mit Pemetrexed behandelt wurden, nur Nieraucher, nur Patienten aus einzelnen asiatischen Ländern). Für zwei weitere Studien wurden speziell für nur einzelne Subgruppen (ALK- oder ROS1-positives NSCLC) selektierte Kohorten berichtet, was natürlich die Vergleichbarkeit bezüglich der Charakteristika stark beeinträchtigt. Z.B. wurde in (27) die „Kontrollgruppe“ der ALK-positiven NSCLC über das Rauchverhalten zu den ROS1-positiven Patienten gematcht (und nicht nach weiteren Charakteristika, auch speziell nicht nach dem Alter, bezüglich dessen sich die Kohorten unterscheiden); bei den beiden Kohorten der PROFILE 1001 (29, 30) wurden Patienten aus anderen Studien mit Crizotinib bzw. deren Rekrutierungspool speziell für diese Kohorten selektiert. Diese vom IQWiG identifizierte und diskutierte Evidenz ist nach Auffassung von Pfizer nicht dazu angetan, die generelle Einschätzung, dass diese beiden Kohorten prinzipiell vergleichbare Charakteristika besitzen, zu widerlegen. Wegen des Charakters der Studien, der Selektionsmechanismen für die jeweiligen Studien-Kohorten	<u>Fazit</u> Die im Rahmen der Dossierbewertung durchgeführte orientierende Recherche des IQWiG identifizierte Studien, die Zweifel an der Vergleichbarkeit der Prognose unter Chemotherapie und an der vom pharmazeutischen Unternehmer postulierten Vergleichbarkeit der Charakteristika der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem Tumor vermitteln. Daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt, dass sich die Ergebnisse aus den RCT mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC für die vorliegende Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen. Dies betrifft auch den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, da die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls aus den RCT bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC stammen. In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Crizotinib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und der überwiegend kleinen resultierenden Fallzahlen, lässt sich hier evidenzbasiert kein „Beweis“ erbringen – aber eben auch kein „Gegenbeweis“. Deshalb wurde dieser Ansatz im Modul 4AB des Nutzendossiers auch nicht verfolgt. Die unmittelbar für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien zeigen eine weitgehende Übereinstimmung bezüglich wesentlicher Patientencharakteristika. Dies wurde nochmals ergänzend in dieser Stellungnahme dargestellt (siehe nachfolgende Anmerkung sowie Anhang 1 zur Stellungnahme). Dies ist als besonders relevant einzustufen, als der indirekte Vergleich ja gegenüber der jeweils beiden Behandlungsarme der RCT PROFILE 1007 und 1014 erfolgt und für es für RCT unumstritten ist, dass eine mögliche Selektionsproblematik der Patientengruppen für die Beurteilung von Behandlungseffekten weitestgehend irrelevant ist. Vorgeschlagene Änderung: Bewertung der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen von Patienten mit ROS1-positivem und ALK-positivem Tumor unter kritischer Berücksichtigung der	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorhandenen Evidenz und der biologischen Plausibilität.	
S. 24 und S. 35	Anmerkung: Patientencharakteristika der Studien aus Modul 4AB sowie der Studien PROFILE1007 und PROFILE1014 Das IQWiG hat kritisiert (S. 24 und S.35), dass die Patientencharakteristika der beiden für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien PROFILE 1007 und 1014 nicht dargestellt waren. Es waren jedoch die Studienberichte dieser beiden Studien zitiert und im Volltext zur Verfügung gestellt; aus diesen waren die Patientencharakteristika uneingeschränkt ersichtlich. Außerdem waren diese Darstellungen auch in den beiden Modulen 4A der zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren für Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten (PROFILE 1014) und bei vorbehandelten Patienten (PROFILE 1007) mit ALK-positivem NSCLC enthalten, die ebenfalls zitiert wurden und öffentlich zugänglich sind. Vorgeschlagene Änderung: Um einen unkomplizierten Vergleich der Charakteristika der Studienpatienten der beiden Studien PROFILE	<u>Vergleichbarkeit von Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumor und Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse</u> ...Der pharmazeutische Unternehmer belegt seine Annahme der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika mit ALK- und ROS1-positiven Tumoren im Wesentlichen mit den Studien von Bergethon 2012 und Gainor 2013. In diesen Studien seien Patienten mit ALK- und ROS1- positivem Tumor jünger und häufiger Nie- oder Nichtraucher als in der Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Die in den beiden Studien berichteten Daten sind allerdings lückenhaft, da über Alter und Geschlecht hinausgehende Angaben teilweise gar nicht oder nur unvollständig erhoben und / oder berichtet wurden. Insgesamt kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC ähnliche Charakteristika aufweisen, weil die Daten zu den Charakteristika der Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC heterogen und unzureichend beschrieben sind. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass Behandlungsergebnisse von Patienten mit ALK-positivem NSCLC wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC übertragbar seien, ist also nicht ausreichend durch Daten gestützt...

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1007 und 1014 zu ermöglichen, sind im Anhang 1 zu dieser Stellungnahme die Charakteristika der Patientenpopulationen dieser beiden Studien sowie aller acht im vorliegenden Nutzendossier beschriebenen und herangezogenen Studien noch einmal in tabellarischer Form gegenübergestellt. Es ergibt sich daraus sehr klar, dass die Patientenpopulationen der Studien PROFILE1001, 1007, 1014 sowie von Goto 2016 sehr gut vergleichbar sind.	
S. 23	Anmerkung: Informationsbeschaffung zu Crizotinib bei „ALK-positiven Patienten“ Das IQWiG merkt an, dass keine Suche nach möglichen zusätzlichen Studien zu Crizotinib bei ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach den erfolgten Nutzenbewertungen in beiden Anwendungsgebieten (Ende März 2016 – Anwendungsgebiet A bzw. Ende September 2016 – Anwendungsgebiet B) erfolgte. Damit sei das Dossier potentiell prinzipiell unvollständig. Dieser Mangel bliebe jedoch ohne Konsequenzen. Der Ansatz für die Verwendung ausschließlich der für die in der frühen Nutzenbewertung von Crizotinib verwendete-	<u>Vergleichbarkeit von Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumor und Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse</u> ...Des Weiteren überprüft der pharmazeutische Unternehmer nicht die Verfügbarkeit neuer Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC seit den bisherigen frühen Nutzenbewertungen....

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten und damit ausführlich beschriebenen Studien war aber gerade, ausschließlich bereits bewertete Studien zu verwenden. Wenn, dann wären jedoch ausschließlich RCT mit Crizotinib versus der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in den jeweiligen beiden Anwendungsgebieten A und B hier mögliche relevante Studien. Die Recherchen dazu sind - wie im Absatz zuvor gezeigt wurde - jedoch vor ca. einem Jahr bzw. ca. einem halben Jahr durchgeführt worden, so dass ausschließlich damals bereits identifizierte, jedoch noch nicht berichtete/publizierte Studien hierfür in Frage kämen. Dies allein deshalb, da Studien, die zum Recherchezeitpunkt (d.h. maximal 12 Monate vor der Dossier-Einreichung zu ROS1) noch nicht einmal begonnen hatten, d.h. registriert waren, können aktuell auch noch nicht fertig gestellt sein. Lediglich die Studie PROFILE1029 im Anwendungsgebiet A wurde als laufende, aber damals noch nicht abgeschlossene Studie identifiziert (Modul 4 ALK 1st; NCT01639001). Im Dossier waren diese Überlegungen zur Identifikation möglicher weiterer Studien leider nicht separat erwähnt und auf diese Überlegungen nicht hingewiesen worden. Es wurde aktuell im Rahmen der Stellungnahme über-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	prüft, und ein klinischer Studienbericht (Interimsanalyse nach Vorliegen der Daten zum primären Endpunkt) dieser Studie liegt mittlerweile vor (31). Die Studie ist jedoch noch nicht abgeschlossen und befindet sich im Follow-up zur Komplettierung der Informationen zum Überleben der Patienten. Es kann damit als hinreichend sicher angesehen werden, dass keine zusätzliche relevante RCT übersehen und nicht herangezogen wurde, womit also von einem auch diesbezüglich vollständigen Dossier auszugehen ist. Zur Vervollständigung der bisherigen Darstellungen aus dem Nutzendossier (Tabellen 4-3 und 4-4; (32)) werden die verfügbaren Endpunkte aus dem Studienbericht (31) zusätzlich zu den bisherigen verfügbaren Daten aus den zuvor genannten Tabellen des Moduls 4A und 4B des Nutzendossiers zusammengefasst. Die Angaben befinden sich in Anlage 2 dieser Stellungnahme, da die Tabelle innerhalb des Stellungnahme-Templates nicht lesbar wäre. Insgesamt ergibt sich eine sehr hohe Vergleichbarkeit zwischen den Daten aus der Studie Profile 1014 und A8081029 – sowohl hinsichtlich der Ergebnisse innerhalb der beiden Behandlungsgruppen (Crizotinib und Chemotherapie), als auch hinsichtlich der Behand-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lungseffekte zugunsten von Crizotinib. Zusätzlich zu den Ergebnissen pro Behandlungsarm (im Anhang 2) wurden die folgenden relevanten Effektschätzer berichtet (31): • ORR: RR: 1,92, 95%-Konfidenzintervall 1,54 – 2,41, zweiseitiger p-Wert < 0,0001 • PFS: HR: 0,40, 95%-Konfidenzintervall 0.29 – 0.57, einseitiger p-Wert <0.0001 • OS: HR: 0,90, 95%-Konfidenzintervall 0.56 – 1.45, einseitiger p-Wert =0.33. Das relative Risiko (RR) bzw. das Hazard Ratio (HR) zeigen für ORR und PFS jeweils statistisch signifikante Vorteile für Crizotinib vs. Chemotherapie an. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich wenig zwischen den Behandlungsarmen, wobei 83 von 103 (80,6%) der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm nach Fortschreiten der Erkrankung auf Crizotinib wechselten (31). Dadurch erlaubt der Endpunkt Gesamtüberleben bzw. die Überlebensrate keine unverzerrte Beurteilung des Behandlungseffektes von Crizotinib. Im Gegenteil, bei Vorliegen eines positiven Behandlungseffektes von Crizotinib vs. Chemotherapie ist durch dieses „therapy switching“ der	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effektschätzer bezüglich des Gesamtüberlebens zu Ungunsten von Crizotinib verzerrt. Insgesamt sind die Ergebnisse der Studie A8081029 sehr gut vergleichbar mit denen der Studie Profile 1014 und damit unterstützen diese zusätzlichen Daten die deutlichen Effekte von Crizotinib bei ROS1-positivem NSCLC, die den Ergebnissen bei ALK-positivem NSCLC vergleichbar sind und damit in die Richtung eines deutlichen Effektes im (indirekten) Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weisen. Vorgeschlagene Änderung: Die Kritik bzw. Einschätzung eines hinsichtlich des Vorhandenseins von RCT mit Crizotinib versus ZVT bei vorbehandelten oder nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC potentiell unvollständigen Dossiers sollte mit den hier vorgelegten zusätzlichen Daten einer RCT zu Crizotinib versus Chemotherapie bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Interims-Report der Studie A8081029) beseitigt sein. Die verfügbaren zusätzlichen Daten stützen die Ergebnisse der Studie Profile 1014	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	nahezu perfekt, so dass sich hinsichtlich des indirekten Vergleichs als Basis der Zusatznutzeinschätzung für ROS1-positives NSCLC bei nicht-vorbehandelten Patienten keine Veränderung sondern im Gegenteil eine umfassendere Evidenzbasis ergibt.	
S. 19ff und S. 23	Anmerkung: Evidenz zur Effektivität der ZVT bei ROS1-positiven Patienten und deren Informationsbeschaffung Im Modul 4 A und B des Nutzendossiers wurde bereits die Datenlage zur Wirksamkeit von Chemotherapie bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kritisch diskutiert. Die Prognose dieser Patienten unter Chemotherapie bzw. insbesondere unter der je nach Therapielinie spezifischen, vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dabei für die Begründung des Zusatznutzens von besonderer Bedeutung.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 23	Da aus der Studie PROFILE1001 Daten zum Ansprechen der Chemo-Vortherapien der Studienpatienten vorlagen und damit ein direkter, intra-individueller Vergleich möglich war, wurde im Nutzendossier auf eine systematische Literaturrecherche verzichtet. Außerdem gab es zwei Studien, auf die auch im EPAR Bezug genommen	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19	wurde, die auch das IQWiG kritisch würdigt (27, 33). Jedoch wird bereits im EPAR ausgeführt, dass diese Studien schwierig zu interpretieren sind, da Details zu den Vortherapien bzw. die Bewertung des Tumoran-sprechens nicht gut beschrieben sind (5). Das IQWiG bemängelt nun die fehlende systematische Literatur-recherche nach dieser Evidenz und führt seinerseits eine orientierende Recherche durch. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat Pfizer daher eine systematische bibliografische Literatur-recherche und eine Studienregistersuche zur Evidenz (weitere Untersuchungen) für die vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt (siehe nachfolgender Stellungnahme-Abschnitt zur Kritik an der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). Es ergab sich keine Änderung der Evidenzbasis, da die Studienregis-tersuche zu den zVTen keine Treffer ergab und in der bibliografischen Literaturrecherche keine zusätzlichen Publikationen identifiziert wurden, die nicht ohnehin be-reits im Dossier diskutiert wurden oder im Rahmen der orientierenden Literaturrecherche des IQWiG gefunden wurden. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Ergebnisse der beiden Recherchen sind Anhang 3 dieser Stellungnahme zu entnehmen. In der erwähnten orientierenden Recherche des IQWiG wurden sechs Studien identifiziert, die in Tabelle 6 der Nutzenbewertung berichtet werden; von diesen waren zwei Studien schon bekannt und auch diskutiert (PRO-FILE1001 und (27)). Es werden nur solche Studien berichtet, die sowohl Wirksamkeitsdaten zu Patienten mit ALK-positivem NSCLC als auch zu Patienten mit ROS1-positivem NSCLC bei Behandlung mit Chemotherapie enthalten, wiewohl alle dargestellten Studien keine RCT sondern Kohortenstudien sind. Weshalb das IQWiG auf diese Vergleiche (intra-publikations-Vergleiche) abhebt, ist nicht vollkommen nachvollziehbar. Für die Überprüfung des Übertragbarkeitsarguments hätten ja Aussagen zu Patienten mit ROS1-positivem NSCLC bei Behandlung mit Chemotherapie, insbesondere mit konkreten Vertretern der ZVT, ausgereicht (da ja im Dossier durch systematische Literaturrecherche gezeigt wurde, dass dazu keine RCT vorliegen). Das IQWiG selbst schätzt ein, dass die Angaben in diesen Studien (siehe Tabelle 6 der Nutzenbewertung) oft unzureichend beschrieben bzw. unvollständig seien. Es wird aber sodann dessen	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ungeachtet interpretiert, dass sich daraus doch Signale für eine positive Prognose für Patienten mit einem ROS1-positivem NSCLC ableiten ließen. Dafür wird nun die Studie „Scheffler 2015“ als Beispiel herangezogen (27), die ja bereits im Abschnitt „Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika“ dieser Stellungnahme (siehe S. 11) bezüglich der Selektion der beiden Teilkohorten (ALK- vs. ROS1-positives NSCLC) kritisch diskutiert wurde. Es wurde jedoch sowohl im Modul 4 A und B des Nutzendossiers (wie auch schon im Zulassungsantrag bei der EMA, siehe dazu die Diskussion im EPAR (5)) kritisch diskutiert, dass die Datenlage und die Aussagen zur generellen Prognose von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC unterschiedliche Aspekte zeigt und es daher auch widersprüchliche Auffassungen gibt. Letztlich kamen aber Pfizer und die EMA (gemeinsam mit mehreren Autoren) zu der Auffassung, dass es derzeit keinen validen Beleg für eine bessere Prognose für diese Patienten gibt. Dies soll also keinesfalls unkritisch dargestellt werden. Trotzdem erscheint eine „Gegenbeweissführung“ des IQWiG auf Basis der zusätzlich identifizierten Studien nicht gerechtfertigt. Das IQWiG interpretiert auch	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diese Datenlage wörtlich so, dass „die identifizierten Studien keine hinreichende Unterstützung für die Übertragbarkeitsannahme des pU...“ liefert (S. 19). Das Gegenteil ist aber auch nicht der Fall, weshalb noch einmal kurz auf Kritikpunkte der Interpretierbarkeit der vier zusätzlich beschriebenen Studien eingegangen werden soll: Die Studie Scheffler 2015 ((27)), die hinsichtlich der Daten zu Patienten mit ROS1-positivem NSCLC unter Crizotinib-Behandlung bereits in der Evidenzdarstellung zu Modul 4 A und B enthalten war (32). Die Darstellung im Dossier enthält die eigentlich vom IQWiG gesuchte Information nur partiell, da Daten zu Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter Chemotherapie nicht berichtet werden. Statt dessen zieht das IQWiG Angaben zum Gesamtüberleben (OS) aus zwei Teilkohorten der Studie vergleichend heran (9 Patienten mit ROS1-positivem NSCLC unter Chemotherapie mit einem medianen OS seit Erstdiagnose von 36,7 Monaten – sowie 13 Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter mindestens in einer Therapielinie erfolgter Therapie mit Crizotinib und/oder Ceritinib mit einem berichteten medianen OS von 23,9 Monaten). Aus diesem Inter-Kohorten-Vergleich leitet	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das IQWiG die Vermutung ab, dass Signale dafür vorlägen, dass sich die Prognose von ALK- und ROS1-positivem NSCLC unterscheiden könnte. Zu der Studie (27), die bereits im EPAR kritisch diskutiert wurde (5), ist jedoch zu sagen, dass es sich bei der Kohorte der 13 Patienten mit ALK-positivem NSCLC um eine sehr selektierte Patientenpopulation handelt. Diese Patienten wurden speziell anhand ihres Raucherstatus zu der Gesamtpopulation von 19 Patienten mit ROS1-positivem NSCLC der Publikation selektiert (also insbesondere konkret <u>nicht</u> zu den für den Vergleich herangezogenen 5 Patienten mit ROS1-positivem NSCLC unter Crizotinib). Das ist z.B. auch eine Erklärung für den beobachteten deskriptiven Altersunterschied zwischen den beiden Populationen (siehe Abschnitt „Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika). Außerdem werden hier Daten zum OS „seit Erstdiagnose“ berichtet, wodurch per se die Vergleichbarkeit dieser beiden medianen OS sehr stark davon abhängt, welche und wie viele weiteren Therapielinien die Patienten bereits erhalten haben. Jedoch wird über die Therapiehistorie und die Patientencharakteristika der Patienten mit ALK-positivem NSCLC in der Publikation nichts berichtet und es ist nur bekannt, dass	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich die diskutierten 23,9 Monate für das mediane OS bei „mindestens einer Therapielinie“ mit Crizotinib (oder alternativ auch Ceritinib, welches hier auch nicht zur Bewertung ansteht) ergeben haben. Daher kann die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten bezüglich der Zeit seit Erstdiagnose nicht überprüft und mithin können die Daten zum OS für die Kohorte von Patienten mit ALK-positivem NSCLC keinesfalls valide als kausaler Therapieeffekt von Crizotinib interpretiert werden. Auch die beiden Studien Chen 2014 und Chen 2016 (24, 25) eignen sich nicht für einen unverzerrten Vergleich der Wirksamkeit von Chemotherapie bei Patienten mit ALK- bzw. ROS1-positiven Patienten. Konkret handelt es sich bei Chen 2014 (24) nicht um Kohorten, die lediglich Chemotherapie erhalten hätten. Vielmehr wurden insbesondere die Patienten der Kohorte mit ALK-positivem NSCLC heterogen behandelt und 20% der 49 Patienten dieser Gruppe erhielten Crizotinib und 71% erhielten außerdem EGFR-TKI. Auch die Gruppe mit ROS1-positivem NSCLC ist keine „reine Chemotherapie“-Kohorte, wobei die Probleme in dieser Gruppe potentiell geringer sind, da zumindest kein Patient Crizotinib erhielt (jedoch auch hier 42,9% der Patienten ein EGFR-TKI).	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Als einen Vergleich der Wirksamkeit von Chemotherapie zwischen beiden Tumorentitäten kann die Studie jedoch damit nicht valide herangezogen werden. Bei Chen 2016 (25) liegt eine wesentliche Einschränkung der Vergleichbarkeit der Chemotherapie-Effekte in einer deutlichen Unausgewogenheit der Therapielinien, in denen die Chemotherapie (speziell eine Pemetrexed-haltige Therapie) erfolgte: für die Gruppe der ROS1-positiven NSCLC waren 73,7% der Therapien in Erst- oder Zweitlinie, während es in der Kohorte der Patienten mit ALK-positivem NSCLC nur 43,7% waren. Dass bei dieser Verteilung die Daten zum Tumoransprechen und zum OS stark zuungunsten der ALK-positiven Kohorte verzerrt sind, liegt auf der Hand, so dass auch diese Studie für den intendierten Vergleich nicht valide interpretiert werden kann. Die Studie Kim 2013 (26) berichtet bei sehr kleinen Fallzahlen in jeweils weitgehend vergleichbaren Behandlungs-Strata keine Daten zum OS sondern nur partiell zum progressionsfreien Überleben (PFS) bzw. zum Tumoransprechen (<i>overall response rate</i>, ORR). Die Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika (Alter, Geschlechtsverhältnis) der beiden Tumorentitäten sind	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hier sehr gering. Jedoch gibt es auch in dieser Studie für die zu vergleichenden Kohorten eine Imbalanz, in diesem Falle bezüglich des Tumor-Stagings: Von den 7 Patienten mit ROS1-positivem NSCLC sind 4 (57,2%) im fortgeschrittenen Stadium, während es bei den ALK-positiven NSCLC nur 40% sind. Insgesamt ist die Studie aber durch ihre jeweils sehr kleinen Fallzahlen ohnehin kaum interpretierbar, weshalb diese Unterschiede nicht überbetont werden sollen. Einen klaren Hinweis in eine der beiden Richtungen der Prognose bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC unter Chemotherapie im Vergleich zu ALK-positivem NSCLC gibt diese Studie nicht. Als letzte neue Studie wird die Studie Song 2016 angeführt (28). Diese Studie zeigt deskriptiv eine gute Vergleichbarkeit zwischen den erreichten PFS unter Pemetrexed-haltiger Chemotherapie von ALK- bzw. ROS1 NSCLC positiver Patientenkohorte, andere Daten werden nicht berichtet. Die Dauer des ermittelten PFS unter platinbasierter Pemetrexed-Erstlinientherapie ist darüber hinaus sehr gut mit dem PFS der Patienten mit ALK-positivem NSCLC unter platinbasierter Pemetrexed-Erstlinientherapie in der Studie PROFILE 1014 (32) vergleichbar. Damit kann auch die Studie Song 2016 eher	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Vergleichbarkeit der Prognose von ALK- und ROS1-positivem NSCLC unter Chemotherapie stützen, als dass sie zu einem „Gegenbeweis“ beitragen würde. In beiden molekularen NSCLC Subgruppen deutet sich ein Vorteil Pemetrexed-haltiger Chemotherapie gegenüber anderen unspezifischen Chemotherapie-Regimes an. Dem soll noch einmal gegenübergestellt werden, welche Evidenz aus dem intraindividuellen Vergleich zwischen den Chemo-Vorthherapieergebnissen und den Ergebnissen unter Crizotinib für die Studienpatienten der Studie PROFILE1001 vorliegt. Diese intraindividuelle Evidenz wird nach wie vor als die belastbarere Evidenz im Vergleich zu den zuvor diskutierten, sehr schwer interpretierbaren Studienergebnissen angesehen. In einer ersten Tabelle werden dazu die Ansprechraten (<i>overall response rate</i> – ORR) für diese 53 Patienten unter den jeweiligen Vorthapien und unter Crizotinib-Therapie gegenübergestellt.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	Tabelle: ORR für Patienten der Studie PROFILE1001 – Vortherapie vs. Crizotinib <table><tr><th>Therapie</th><th>Chemotherapie</th><th>Pemetrexed</th><th></th></tr><tr><td>Erstlinie</td><td>21,7%</td><td>29,4%</td><td></td></tr><tr><td>Zweitlinie</td><td>16,7%</td><td>30,8%</td><td></td></tr><tr><td>Jedwede Linie</td><td></td><td>23,7%</td><td></td></tr></table> Quelle: (34) Es wird deutlich erkennbar, dass unter Crizotinib sehr ausgeprägte höhere Ansprechraten erreicht werden. Diese Effekte erreichen die Größenordnung dramatischer Effekte. Es wird ebenfalls an dieser Zusammenstellung deutlich, dass Pemetrexed bei ROS1-positivem NSCLC zu einem höheren Ansprechen zu führen scheint und sich vergleichbar verhält wie ALK positives NSCLC. In der folgenden Tabelle wird die mediane Zeit bis zum Krankheitsfortschreiten unter den beiden Therapien gegenübergestellt und dafür ein Effektschätzer abgeleitet.	Therapie	Chemotherapie	Pemetrexed		Erstlinie	21,7%	29,4%		Zweitlinie	16,7%	30,8%		Jedwede Linie		23,7%		
Therapie	Chemotherapie	Pemetrexed																
Erstlinie	21,7%	29,4%																
Zweitlinie	16,7%	30,8%																
Jedwede Linie		23,7%																

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	Tabelle: TTP für Patienten der Studie PROFILE1001 – Vortherapie vs. Crizotinib <table><tr><th></th><th>Chemo- therapie</th><th>Crizotinib</th><th>Hazard-Ratio (Chemo vs. Crizotinib)</th></tr><tr><td>Zeit bis zum Tu- morfort- schreiten (TTP) [Monate]</td><td>Median: 8,1 95% KI: 5,6 – 11,0</td><td>Median: 19,8 95% KI: 15,2 – NR (39,6% der Pa- tienten noch im follow-up, d.h. ohne Progress)</td><td>HR = 0,588 95%-KI: 0,308 – 1,125 p-Wert = 0.11</td></tr></table> Quelle: (34) Es zeigt sich ebenfalls wieder ein sehr stark ausgeprägter Effekt, wie auch durch das Hazard-Ratio (HR) von 0,588 deutlich wird. Das HR erreicht noch keine statistische Signifikanz, was aber sicherlich auch durch den zum Auswertungszeitpunkt noch sehr hohen Anteil von zensierten Patienten begründet ist (bei ca. 40% der Patienten unter Crizotinib ist die Erkrankung noch nicht		Chemo- therapie	Crizotinib	Hazard-Ratio (Chemo vs. Crizotinib)	Zeit bis zum Tu- morfort- schreiten (TTP) [Monate]	Median: 8,1 95% KI: 5,6 – 11,0	Median: 19,8 95% KI: 15,2 – NR (39,6% der Pa- tienten noch im follow-up, d.h. ohne Progress)	HR = 0,588 95%-KI: 0,308 – 1,125 p-Wert = 0.11	
	Chemo- therapie	Crizotinib	Hazard-Ratio (Chemo vs. Crizotinib)							
Zeit bis zum Tu- morfort- schreiten (TTP) [Monate]	Median: 8,1 95% KI: 5,6 – 11,0	Median: 19,8 95% KI: 15,2 – NR (39,6% der Pa- tienten noch im follow-up, d.h. ohne Progress)	HR = 0,588 95%-KI: 0,308 – 1,125 p-Wert = 0.11							

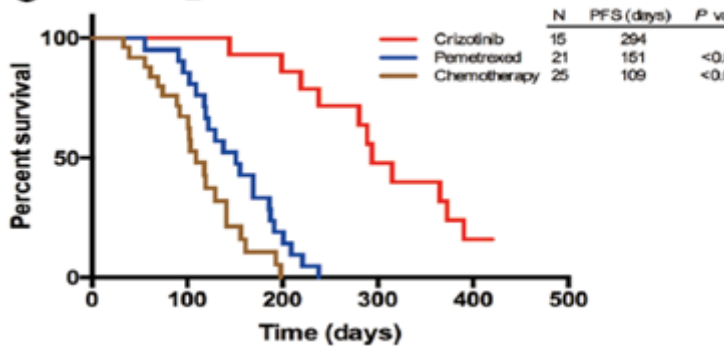
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fortgeschritten). Es ist zu erwarten, dass bei weiterem Fortschreiten der Nachbeobachtung bei Effekten in dieser Größenordnung, das HR auch statistische Signifikanz erreichen wird. Auch diese Ergebnisse untermauern sehr deutlich die beste verfügbare Evidenz zur dem Fragenkomplex der Prognose für Patienten mit ROS1-positivem NSCLC unter Chemotherapie (im Vergleich zu Crizotinib). Zusätzlich ist anzumerken, dass die Ergebnisse zur Chemotherapie immer aus früheren Therapielinien stammen, als die zu Crizotinib (es werden für die Chemotherapien Ergebnisse der <u>Vor</u>therapie zu Crizotinib berichtet). Da die erreichbaren PFS üblicher Weise mit fortschreitender Therapielinie abnehmen, sind die vorliegenden Daten also umso mehr ein Indiz für die deutliche Verlängerung des PFS unter Crizotinib in diesem Patientenkollektiv. Nach Einreichung des Nutzendossiers ist eine zusätzliche Publikation erschienen, die in einer retrospektiven rein asiatischen Kohorte von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC Daten zur Wirksamkeit von Crizotinib bzw. Chemotherapie beschreibt (35). Über das Staging	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patienten insgesamt oder in den nachfolgenden Teilkohorten wird nichts berichtet. Insgesamt wurden 51 Patienten mit ROS1-positivem NSCLC von insgesamt 2309 Patienten identifiziert, von denen 47 im follow-up auswertbar waren. Davon sind 15 auch mit Crizotinib behandelt worden (alle in der Zweitlinie oder später), 49 erhielten eine Pemetrexed-haltige Chemotherapie (28 davon in der Erstlinie) und 44 Patienten erhielten eine nicht-Pemetrexed-haltige Chemotherapie (19 in der Erstlinie). Diese Erhebung zeigt einheitlich für die Erst- und spätere Therapielinien ebenfalls Vorteile bezüglich des PFS von Pemetrexed im Vergleich zu sonstigen Chemotherapien. Besonders eindrucksvolle überlegene Ergebnisse werden aber für Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC (in der Erstlinie liegen keine Daten vor) sowohl versus Pemetrexed-haltiger Chemotherapie als auch versus der sonstigen Chemotherapie-Regimes gezeigt. Diese Effekte sind so ausgeprägt, dass sie selbst bei den relativ kleinen Fallzahlen statistische Signifikanz erreichen (medianes PFS 294 Tage (Crizotinib) vs. 151 Tage (Pemetrexed) vs. 109 Tage (sonstige Chemotherapie); $p < 0.0001$). Damit wird in dieser vergleichenden Kohortenstudie praktisch eine	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	Verdoppelung des medianen PFS unter Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed-haltigen Therapien bei vorbehandelten Patienten gezeigt. Nachfolgende Abbildung aus der Publikation veranschaulicht dies noch einmal. C ≥ Second-line treatment <table><thead><tr><th></th><th>N</th><th>PFS (days)</th><th>P value</th></tr></thead><tbody><tr><td>Crizotinib</td><td>15</td><td>294</td><td rowspan="2"><0.001</td></tr><tr><td>Pemetrexed</td><td>21</td><td>151</td></tr><tr><td>Chemotherapy</td><td>25</td><td>109</td><td><0.001</td></tr></tbody></table> Quelle: (35) Vorgeschlagene Änderung: Angesichts der oft lückenhaften und häufig nicht direkt interpretierbaren Datenlage aus (indirekt) vergleichenden Kohortenstudien, können die punktuellen Ergebnisse nicht im Sinne eines Gegenbeweises gegen die prinzipiell vergleichbare Prognose von Patienten mit ALK-		N	PFS (days)	P value	Crizotinib	15	294	<0.001	Pemetrexed	21	151	Chemotherapy	25	109	<0.001	
	N	PFS (days)	P value														
Crizotinib	15	294	<0.001														
Pemetrexed	21	151															
Chemotherapy	25	109	<0.001														

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bzw. ROS1-positivem NSCLC herangezogen werden. Das Analoge gilt auch derzeit für einen evidenzbasierten „Beweis“ der vergleichbaren Prognose. Daher sollten die Daten aus den intraindividuellen Vergleichen der Patienten, die in der Studie PROFILE1001 mit Crizotinib behandelt wurden, dazu herangezogen werden, dass Chemotherapien bei ROS1-positivem NSCLC eine schwächere Wirksamkeit als Crizotinib besitzen.	
S. 31	Anmerkung: Kritik an der Informationsbeschaffung zum zu bewertenden Arzneimittel Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an, dass die seitens Pfizer durchgeführte Recherche zu Crizotinib nicht geeignet sei, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen (36): <i>„Der pU verwendete zur Identifizierung von nicht randomisierten Studien in MEDLINE und Embase den Suchfilter „Fixed method B“ von Furlan 2006 [30]. Dieser Suchfilter ist nicht dazu konzipiert, auch Fallserien und Fallberichte zu identifizieren. Daher konnte die vom pU eingeschlossene Fallserie von Chiari 2014 [31] nicht mit der MEDLINE-Strategie des pU gefunden werden.“</i>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen oder Sekundärpublikationen mit neuen Daten zu weiteren Untersuchungen des zu bewertenden Arzneimittels wurde eine Anpassung der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zur Intervention <i>Crizotinib</i> am 18.01.2017 durchgeführt. Diese in Ovid durchgeführte Suche entspricht der DIMDI-Recherche vom 01.08.2016, die in Modul 4AB des vorliegenden Nutzendossiers zu Crizotinib dargestellt wurde. Einzig der Filter von Furlan et al. 2006 wurde derart angepasst, dass auch entsprechend dem vom IQWiG geäußerten Kritikpunkt, Fallserien und Fallberichte aufzufinden sind (36). Die angepasste bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib wurde am 18.01.2017 durchgeführt und erzielte insgesamt 524 Treffer. Eine genaue Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse der Literaturrecherche ist in Anhang 3 zu finden. Es wurden 9 Publikationen zu 8 Studien mit Crizotinib identifiziert. Es wurden dieselben Studien identifiziert wie in der bibliografischen Literaturrecherche des am	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	01.10.2016 eingereichten Nutzendossiers. Es wurden somit keine zusätzlichen Studien oder Fallserien identifiziert Vorgeschlagene Änderung: Pfizer ist der Ansicht, dass die neu durchgeführte bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel den Nachweis der Vollständigkeit der Evidenzbasis aus dem Nutzendossier bestätigt hat.	
S. 32	Anmerkung: Kritik an der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Das IQWiG kritisiert in der Bewertung vom 02.01.2017 folgendes (36): <i>„Der pU hat keine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Daher ist die Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen nicht geeignet die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen und damit einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Stu-</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>dien zu ermöglichen.“</i> Aus diesem Grund wurde seitens Pfizer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine Studienregistersuche und eine systematische bibliografische Literaturrecherche zu den vom G-BA festgelegten zVTen durchgeführt, um die Vollständigkeit der Suchergebnisse zu nicht randomisierten Studien zur zVT sicherzustellen. Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister <i>clinicaltrials.gov</i>, <i>clinicaltrialsregister.eu</i>, <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)</i> und <i>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</i> nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Es konnten keine relevanten Studien zu den vom G-BA benannten zVTen im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Um ein vollständiges Abbild der klinisch relevanten Evi-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	denz für die vom G-BA benannten zVTen zu erhalten, wurde bei der bibliografischen Literaturrecherche am 18.01.2017 nach den exakten zVTen (lt. Festlegung des G-BA (Quelle G-BA Niederschrift) lediglich auf die Indikation und die Intervention eingeschränkt. Zudem wurde die Kritik des IQWiG zur Literaturrecherche des zu bewertenden Arzneimittels bezüglich der Verwendung des Furlan-Filters (S. 31 der IQWiG Nutzenbewertung) auch in der hier durchgeführten systematischen Literaturrecherche zu den zVTen berücksichtigt, indem der Suchfilter derart angepasst wurde, dass auch Fallserien und Fallberichte identifiziert werden können. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse sind in Anhang 3 ersichtlich. Insgesamt wurden drei Publikationen zu weiteren Untersuchungen mit den zVTen identifiziert: Scheffler 2015 (27), Chen 2014 (24) und Song 2016 (28). Die Publikation von Scheffler wurde bereits im Dossier diskutiert, und vom IQWiG in seiner orientierenden Recherche identifiziert. In der IQWiG-Recherche wurden auch die Arbeiten von Chen und Song gefunden. Es konnten somit keine zusätzlichen Publikationen identifiziert werden, die nicht bereits im Dossier diskutiert wurden oder die das IQWiG	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in seiner orientierenden Recherche gefunden hat. Die Interpretierbarkeit einiger der identifizierten Studien, die auch das IQWiG in seiner orientierenden Recherche berichtet, wird in der vorliegenden Stellungnahme ausführlich diskutiert (siehe Anmerkungen zur Evidenz zur Effektivität der ZVT bei ROS1-positiven Patienten) Vorgeschlagene Änderung: Pfizer ist der Ansicht, dass die durchgeführte bibliografische Literaturrecherche als auch die Studienregistersuche zu den zVTen den Nachweis der Vollständigkeit der Evidenzbasis erbracht bzw. bestätigt haben.	
S. 35	Anmerkung: Kritik an der Meta-Analyse zum Endpunkt „Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten“ bei vorbehandelten Patienten (Anwendungsgebiet B) Auf S. 35 der Nutzenbewertung führt das IQWiG aus: „Das Vorgehen des pU ist zudem nicht immer konsistent und nachvollziehbar und konsistent, z.B. hinsichtlich der Abgrenzung zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten.“ (36). Es wird dann die Meta-Analyse für den Endpunkt „Überlebenswahrscheinlich-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keit nach 12 Monaten“ für vorbehandelte Patienten angeführt – es scheint sich dabei jedoch nicht um ein Beispiel sondern um einen fraglichen Einzelfall zu handeln, denn andere Darstellungen werden nicht angeführt. Es ist zutreffend, dass die Meta-Analyse für den Endpunkt „Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten“ für die beiden dafür zur Verfügung stehenden Gesamtstudien durchgeführt wurde. Diese wurde jedoch zuvor in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 des Moduls 4AB erklärt und begründet. Der Hintergrund ist der, dass nur für die Studie PROFILE1001 bezüglich des Endpunktes eine Subgruppenanalyse der vorbehandelten Patienten, also zur Bewertung des Anwendungsgebietes B zur Verfügung stand. Zusätzlich wurde vorher in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 darauf hingewiesen, dass beide Studien, d.h. Goto 2016 und PROFILE1001 nach der bekannten „80%-Regel“ des IQWiG (37) vollumfänglich zur Bewertung hinsichtlich des Anwendungsgebietes B geeignet sind, da 81,1% (Goto 2016) bzw. 86,8% der Studienpatienten zum Anwendungsgebiet B gehörig waren. Aus diesem Grund und um ein einheitliches methodisches Vorgehen für die Meta-Analyse einzuschlagen, wurde die Meta-Analyse	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Dossier für beide Gesamtstudien durchgeführt und nach den Regeln des IQWiG war dieses Vorgehen auch dazu angetan, eine valide Bewertungsbasis für den Endpunkt „Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten“ für Anwendungsgebiet B darzustellen. Außerdem war dieses Vorgehen auch vorab in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 angekündigt und begründet worden: <u>„Für alle anderen Endpunkte bzw. die Studie Mazières 2015 (mit lediglich einem Patienten im Anwendungsgebiet A) werden die Gesamtstudienresultate herangezogen, die auf Basis der o.g. „80%-Regel“ (IQWiG-Methoden 4.2, Abschnitt 8.1.1, S.152 (37) vollumfänglich als relevante Evidenz für Anwendungsgebiet B einbezogen werden können.“</u> ((32), Unterstreichung für die Stellungnahme von Pfizer). Um jedoch die Bedenken auszuräumen, wurde die Meta-Analyse noch einmal neu gerechnet mit dem jetzt zwar bezüglich beider relevanter Studien inkonsistenten Vorgehen (Gesamtstudie Goto 2016 – zu 81,1% auf Anwendungsgebiet B zutreffend; Subgruppen-Ergebnisse PROFILE1001 zu 100% (statt bisher 86,8%) auf Anwendungsgebiet B zutreffend), jedoch damit mit der höchstmöglichen Spezifität hinsichtlich Anwendungsgebiet B.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Änderung des meta-analytischen Schätzers für den Endpunkt „Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten“ beträgt durch dieses geänderte Vorgehen – wie nachfolgend dargestellt – nur irrelevante 0,2 Prozentpunkte. Vorgeschlagene Änderung: Wie vom IQWiG angemerkt wird nachfolgend die Meta-Analyse zum Endpunkt „Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten“ mit den Ergebnissen aus der Gesamtstudie Goto 2016 (keine Subgruppenresultate verfügbar) und - alternativ zur bisherigen Analyse im Modul 4AB des Dossiers - dem Resultat der Subgruppenanalyse für vorbehandelte Patienten der Studie PROFILE 1001 dargestellt. Es ergibt sich eine Änderung der meta-analytisch geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten um 0,2 Prozentpunkte gegenüber der Auswertung im Modul 4AB des Nutzendossiers (Änderung von 82,7% auf 82,5%, Modell mit zufälligen Effekten).	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	Alternative Meta-Analyse für Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten – weitere Untersuchungen (ersetzt Tabelle 4-69 des Moduls 4AB) <table><tr><td></td><td>Überlebenswahrscheinlichkeit p-Wert</td></tr><tr><td colspan="2">Heterogenität: I² = 0%</td></tr><tr><td>Modell mit festen Effekten</td><td>82,5% [76,1% - 87,5%] <0,001</td></tr><tr><td>Modell mit zufälligen Effekten</td><td>82,5% [76,1% - 87,5%] <0,001</td></tr><tr><td colspan="2">Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall</td></tr></table> Alternativer Forestplot der Meta-Analyse für Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten – weitere Untersuchungen (ersetzt Abbildung 12 des Moduls 4AB)		Überlebenswahrscheinlichkeit p-Wert	Heterogenität: I ² = 0%		Modell mit festen Effekten	82,5% [76,1% - 87,5%] <0,001	Modell mit zufälligen Effekten	82,5% [76,1% - 87,5%] <0,001	Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall		
	Überlebenswahrscheinlichkeit p-Wert											
Heterogenität: I ² = 0%												
Modell mit festen Effekten	82,5% [76,1% - 87,5%] <0,001											
Modell mit zufälligen Effekten	82,5% [76,1% - 87,5%] <0,001											
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall												

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table><thead><tr><th></th><th>Event rate</th><th>Lower limit</th><th>Upper limit</th><th>p-Value</th></tr></thead><tbody><tr><td>A8081001</td><td>0,780</td><td>0,638</td><td>0,877</td><td>0,000</td></tr><tr><td>Goto 2016</td><td>0,844</td><td>0,770</td><td>0,897</td><td>0,000</td></tr><tr><td>Fixed</td><td>0,825</td><td>0,761</td><td>0,875</td><td>0,000</td></tr><tr><td>Random</td><td>0,825</td><td>0,761</td><td>0,875</td><td>0,000</td></tr></tbody></table> -1,00 -0,50 Heterogenität: I Quadrat = 0%		Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value	A8081001	0,780	0,638	0,877	0,000	Goto 2016	0,844	0,770	0,897	0,000	Fixed	0,825	0,761	0,875	0,000	Random	0,825	0,761	0,875	0,000	
	Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value																							
A8081001	0,780	0,638	0,877	0,000																							
Goto 2016	0,844	0,770	0,897	0,000																							
Fixed	0,825	0,761	0,875	0,000																							
Random	0,825	0,761	0,875	0,000																							
S. 34	Anmerkung: Einschätzung der Aussagesicherheit des Zusatznutzens Das IQWiG merkt zutreffend an, dass in Modul 4AB keine Angabe zur Aussagesicherheit des Zusatznutzens erfolgte. Pfizer bedauert dieses Versehen. Nach Ansicht von Pfizer liegt für Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC (nicht-vorbehandelte Patienten – Anwendungsgebiet A, sowie vorbehandelte Patienten, Anwendungsgebiet B) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.																									

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Basis mehrerer nicht-vergleichender Studien bei begründeter Übertragbarkeit von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Vergleich zur ZVT vor. Aufgrund dieser Evidenzlage kann es sich um keine höhere Aussagesicherheit als einen Anhaltspunkt für diesen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen handeln. Vorgeschlagene Änderung: Die Aussagesicherheit des nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens von Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten wird als Anhaltspunkt eingestuft.	
S. 40ff	Anmerkung: Kritik an der Herleitung zur Anzahl der Patienten Das IQWiG bewertet die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation aus Modul 3 des Nutzendossiers als verständlich und rechnerisch nachvollziehbar, diskutiert jedoch einige Kritikpunkte im Detail, die im Ergebnis seiner eigenen Berechnungen zu einer deutlichen Erhöhung der GKV-Patientenzahl für Crizotinib in der Indikation führt. Dieser Anstieg der GKV-Zielpopulation – gegenüber den eigenen Berechnungen und auch im Ver-	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen 1. <u>nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)</u> ca. 80 – 500 Patienten Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Für diesen Beschluss wird auf die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 16. Juni 2016 Bezug genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.41	gleich zu bisherigen Beschlüssen des G-BA im identischen Anwendungsgebiet – erscheint nicht plausibel und sachlich nicht gerechtfertigt. Im Folgenden soll auf die Hauptkritikpunkte des IQWiG jeweils eingegangen werden. a) Nicht vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet A)	Demnach kommen ca. 300 bis 900 Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)- positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) für eine Erstlinienbehandlung mit Crizotinib in Frage. Diese Patienten entsprechen einem prozentualen Anteil von 3,6 % der Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC. Für den Anteil der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC wird eine Spanne von 1 – 2 % aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu diesem Beschluss übernommen. Über eine entsprechende Verhältnisbildung ergeben sich 83 bis 500 nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC, die mit Crizotinib behandelt werden können.
S.41	Das IQWiG akzeptiert nicht, dass die Testung auf das Vorliegen von ROS1-Translokationen eine notwendige Voraussetzung für die Gabe von Crizotinib ist. Das Institut ist der Meinung, dass alle Patienten mit positivem ROS1-„Mutationsstatus“ in Frage kommen. Dem kann prinzipiell zugestimmt werden, jedoch ist es damit eine immanente Voraussetzung, dass auch ein Test durchgeführt wurde, da ungetestete Patienten per se nicht als „ROS1-positiv“ mit Crizotinib behandelt werden können (38). Insofern gehören die beiden Aspekte unmittelbar zusammen und müssen für eine adäquate Herleitung der Patientenzahl beide berücksichtigt werden. Weiter unten unter „Anwendungsgebiet B“ zur Diskussion der Herleitung der Patientenzahl wird auf das gleiche Argument nochmals eingegangen (da es dafür ebenfalls zutrifft und	<u>2) vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)</u> <u>a.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt</u> ca. 90 – 190 Patienten <u>b.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt</u> ca. 40 – 80 Patienten Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Für diesen Beschluss wird auf die Angaben aus dem Beschluss über die

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das IQWiG auch für Anwendungsgebiet B analog argumentiert). Das IQWiG merkt weiter an, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit ECOG-PS 2 nicht separat ausgewiesen worden wäre. Dies trifft für die Herleitung der Patientenzahl zu, da diese Angabe dafür u.E. keine Rolle spielt, da qua Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (23) die Aufgabe für die Quantifizierung der Zielpopulation lediglich darin bestand, die Anzahl der Patienten zu ermitteln, die bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie „platinbasierte Kombinations-Chemotherapie“ in Betracht kommen. Dieses Stratum der Zielpopulation mit ECOG-PS 2 zuzüglich der Patienten im Indikationsgebiet mit ECOG-PS 0 oder 1 - wie im Dossier erläutert und quantifiziert – bildet die Zielpopulation. Die Anzahl der Patienten mit ECOG-PS 2, die im Versorgungsalltag mit einer Monotherapie behandelt werden könnten, lässt sich jedoch - basierend auf Daten aus dem deutschen Versorgungskontext - gut abschätzen; diese Abschätzung wurde im Modul 3, Abschnitt 3.3.5 „Jahrestherapiekosten“ des Nutzendossiers aufgrund der	Nutzenbewertung von Crizotinib vom 2. Mai 2013 Bezug genommen. Demnach kommen ca. 480 vorbehandelte Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage. Von den ca. 480 Patienten in der Zielpopulation entfallen ca. 340 Patienten auf die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt und ca. 140 Patienten auf die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt. Diese Patienten entsprechen jeweils einem prozentualen Anteil von 3,6 % der Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC. Für den Anteil der Patienten mit ROS1- positivem NSCLC wird jeweils eine Spanne von 1 – 2 % aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu diesem Beschluss übernommen. Über eine entsprechende Verhältnisbildung ergeben sich 94 bis 189 vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen und 39 bis 78 vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen und die jeweils mit Crizotinib behandelt werden können.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48	Notwendigkeit, Jahrestherapiekosten für alle zweckmäßigen Vergleichstherapien zu quantifizieren, auch angegeben (39). Nach den Herleitungen im Modul 3 sind das 2 bis 8 Patienten im Bereich der GKV, die mit Monotherapie behandelt werden (39). Es ist jedoch zu beachten, dass aus dieser Teilpopulation der Zielpopulation nicht alle Patienten mit einer Monotherapie behandelt werden. Wie es auch der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA entspricht, besteht für Patienten mit ECOG-PS 2 eine <u>Behandlungsoption</u> bezüglich platinbasierter Kombinations-Chemotherapie oder Monotherapie. Pfizer hat sich für die Option mit platinbasierter Kombinations-Chemotherapie entschieden. Somit ist die Angabe im Dossier für die Gesamtheit der Patienten im Indikationsgebiet mit ECOG-PS 0 bis 2 umfassend. Das IQWiG weist darüber hinaus die Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG-PS 2, die eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin erhalten, als gesondertes Kollektiv aus und schätzt ein, dass dafür ein „Zusatznutzen nicht belegt“ sei. Dies ist im Widerspruch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41	durch den G-BA. Darin (und ebenfalls in den Formulierungen des IQWiG zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) wird explizit von einer „Alternative“ gesprochen. Pfizer hat sich für die Variante des Nachweises des Zusatznutzens mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie versus der Kombinations-Chemotherapie (konkret Pemetrexed als Drittgenerationszytostatikum) entschieden. Damit ist die gesamte Zielpopulation abgedeckt. Ein eigener Nachweis des Zusatznutzens für Patienten, die tatsächlich die genannte Monotherapie hätten bekommen können, ist aufgrund der „Alternativen“ nicht erforderlich. Insofern ist dieses Teilkollektiv („die Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG-PS 2, die eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin erhalten“) keine für die Nutzenbewertung separat zu betrachtende Entität. Der Zusatznutzen ist für die gesamte Zielpopulation dargestellt worden. Es trifft also aus Sicht von Pfizer nicht zu, dass für das genannte Teilkollektiv „kein Zusatznutzen belegt“ ist. Vorgeschlagene Änderung zu Anwendungsgebiet A: Die Angaben des IQWiG zu den Patientenzahlen stellt für das Anwendungsgebiet A u.a. wegen der Abwei-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42	chungen in Relation zu vergleichbaren Feststellungen des G-BA (Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC) eine deutliche Überschätzung dar, die überprüft und korrigiert werden sollte. Die Einschränkung auf die Patienten, die bezüglich ihres ROS1-Status getestet wurden, ist ein unmittelbares Erfordernis der Tatsache, dass Crizotinib nur bei Patienten mit einem erwiesenen ROS1-positiven NSCLC angewandt werden darf. Daher sollte die Testrate bei der Herleitung der Patientenzahl unbedingt zusätzlich berücksichtigt werden. Nach den Festlegungen des G-BA ist es nicht sachgerecht, das Teilkollektiv der Patienten mit einem ECOG-PS 2, die Monotherapie erhalten könnten, herauszulösen und bezüglich des Zusatznutzens getrennt zu betrachten. Die eigenständige Betrachtung und Bewertung der Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG-PS 2, die alternativ eine Monotherapie erhalten könnten, sollte gänzlich entfallen. b) Vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B) Zunächst erkennt das IQWiG, den für die Herleitung der Patientenzahl im Dossier gewählten Ansatz an, zu den prävalenten Patienten nicht die gesamte Anzahl der inzidenten Patienten hinzuzuzählen. Es ist einzusehen, dass nicht alle dieser Patienten auch in dem Jahr der Diagnosestellung noch eine Zweitlinientherapie beginnen können, da die Patienten, die vorher versterben und die Patienten, die noch nicht mit einer Zweitlinientherapie beginnen, aus dem Kollektiv herausfallen. Bisher hat das IQWiG in analogen Bewertungen immer 100% der inzidenten Patienten hinzugezählt, erkennt nun aber an, dass es weniger als 100% sind. Jedoch wird in der Nutzenbewertung vom IQWiG selbst keine Angabe oder Abschätzung für einen plausiblen Wert vorgenommen, sondern dann doch wieder mit 100% der inzidenten Patienten in der Summe gearbeitet. Pfizer hatte eine begründete Abschätzung getroffen, indem eine (plausible) zeitliche Gleichverteilung des Auftretens von Erstdiagnosen im Jahresverlauf zugrunde gelegt wurde. Um eine Unter- und eine Obergrenze (und damit eine Spannweite) spezifizieren zu können, wurde	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41	im Dossier davon ausgegangen, dass die im Jahresverlauf zuerst neudiagnostizierten (mindestens) 25% der Patienten (entsprechend dem Zeitraum der Neudiagnosen der ersten drei Monate eines Jahres) mit hoher Wahrscheinlichkeit in diesem Jahr noch mit einer Zweitlinientherapie beginnen könnten. Dadurch ist also mit 25% der Neudiagnostizierten eines Jahres eine plausible Untergrenze basierend auf dem Behandlungsablauf definiert. Das andere Extrem sind Patienten, die spät im Jahresverlauf ihre Lungenkrebsdiagnose erfahren. Für diese wird es sehr unwahrscheinlich, dass sie noch im gleichen Kalenderjahr ihrer Diagnose mit einer Zweitlinientherapie beginnen können. In der für diesen Ableitungsschritt relevanten Patientenpopulation aller NSCLC-Patienten (d.h. Patienten aller Stadien) werden – zumindest teilweise, d.h. eben stadienabhängig – zuerst kurative Therapien eingesetzt (Operation, Strahlentherapie), sodann muss eine systemische Erstlinientherapie absolviert sein und erst danach kann (per definitionem) mit einer Zweitlinientherapie begonnen werden. (Anmerkung: Die Patienten, die nicht mehr im Diagnose-Kalenderjahr mit der Zweitlinientherapie beginnen, ge-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41	hen ja automatisch in die Zahl der prävalenten Patienten ein und sind dadurch bereits mitgezählt, bleiben also insgesamt keinesfalls unberücksichtigt.) Als eine realistische Annahme für diese Patienten-Teilpopulation, die sicherlich auch noch eher zu hoch angesetzt sein dürfte, aber dadurch gerade den Zweck der Abschätzung einer Obergrenze erfüllt, wurden hier die zeitlich letzten 25% der inzidenten Patienten (entsprechend dem Zeitraum der Neudiagnosen der letzten drei Monate eines Jahres) angesetzt. Daraus ergeben sich die im Dossier verwendeten 25% (Untergrenze) bis 75% (Obergrenze) der in einem Jahr (hier: 2015) neudiagnostizierten Lungenkrebspatienten, die für die GKV-Population zu berücksichtigen sind. Pfizer hält nach wie vor die getroffenen Annahmen in Relation zum Behandlungsablauf nach Diagnosestellung für gut begründet und plausibel. Die Variante des IQWiG, die Überlegungen plausibel zu finden, dann aber doch 100% einzubeziehen, überzeugt nicht. Wenn, dann könnten diese 100% allenfalls eine Obergrenze darstellen und nicht gleichzeitig eine Untergrenze oder ein realistischer Erwartungswert. Jedoch bleibt es ganz unmittelbar evident, dass die 100% nicht erreicht werden können. Daher sollte hierzu eine Korrektur	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tur erfolgen. Das IQWiG merkt weiterhin zur Herleitung der Patientenzahl für das Anwendungsgebiet B an, dass die Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden, mit Unsicherheit behaftet wäre. Im Modul 3B wurde dafür der Wert von 34,4% der Patienten ermittelt und verwendet. Die Übertragbarkeit dieses Wertes auf den deutschen Versorgungskontext ist durchaus unsicher, jedoch ist es die einzige verfügbare evidenzbasierte Aussage zu der Frage. In den tragenden Gründen zur Arzneimittelrichtlinie zu Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Neubewertung nach Fristablauf) vom 15.12.2016 führt der G-BA zu diesem Aspekt und der darin ebenfalls herangezogenen identischen Evidenz jedoch aus, dass nach seiner Ansicht (gestützt auf Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger) der Anteil bereits mit Crizotinib vorbehandelter Patienten potentiell noch größer sein könnte (40). Insofern erscheint die Tatsache, dass die Einschränkung auf noch nicht mit Crizotinib vorbehandelte Patienten für die Herleitung der Patientenzahl zu berücksichtigen ist, nicht umstritten. Das IQWiG hingegen lässt für seine Herleitung der Patienten-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tenzahl diesen (reduzierenden) Herleitungsschritt 6 weg, d.h. es rechnet mit 0% bereits mit Crizotinib vorbehandelten Patienten. Dies entspricht nicht den plausiblen Erwartungen und offenbar auch nicht der Position des G-BA zu diesem Aspekt. Weiterhin folgt das IQWiG nicht den Ausführungen im Nutzendossier, was den Anteil der getesteten Patienten betrifft, die aufgrund ihres bekannten ROS1-Status für eine Behandlung mit Crizotinib überhaupt in Frage kommen. Es dürfte unstrittig sein, dass generell nicht alle Patienten bezüglich der molekulargenetischen Treibermutationen bzw. Genrearrangements getestet werden. Dies ergibt sich u.a. auch daraus, dass selbst hinsichtlich der schon länger bekannten EGFR-Mutation des NSCLC und der dafür vorhandenen zahlreichen gezielten Therapeutika auch aktuell keine Testraten von 100% der Patienten erreicht werden – obwohl dies, ebenso wie für den ROS1-Status, die aktuellen Leitlinien (und auch schon seit einigen Jahren) generell empfehlen (22). Das IQWiG nimmt stattdessen 100% aller Patienten mit ROS1-positivem NSCLC an, und begründet dies wie folgt: „Grundsätzlich kommen alle Patienten mit positivem ROS1-Mutationsstatus für eine Behandlung mit	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Crizotinib infrage.“ (36). Dies ist prinzipiell richtig, übersieht aber die Tatsache, dass nur getestete Patienten diesbezüglich überhaupt beurteilbar sind und somit mit Crizotinib behandelt werden dürfen: gemäß Fachinformation muss vor Beginn der Therapie mit Crizotinib der ROS1-positive NSCLC-Status durch ein akkurates und validiertes ROS1-Nachweisverfahren festgestellt worden sein (38). Insofern ist für eine Abgrenzung der tatsächlich mit Crizotinib behandelbaren Patienten die Testrate zu berücksichtigen, was Pfizer in den Darstellungen mit einer begründeten Untergrenze von 16% auch getan hat. Als Obergrenze sind im Nutzendossier 30,8% verwendet worden. Aus der Quelle aus Deutschland ergibt sich, dass diese 30,8% eher noch zu hoch sind, da diese in einer speziellen Studie zur molekularbiologischen Charakterisierung von NSCLC-Patienten erreicht wurde und nicht im Versorgungsalltag. Vorgeschlagene Änderung zu Anwendungsgebiet B: Angesichts der vorliegenden Anerkennung der prinzipiellen Richtigkeit des Arguments, dass nicht 100% aller inzidenten Patienten im Diagnosejahr bereits eine Zweit-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	linientherapie beginnen können, sollte entweder die vorgeschlagenen Abschätzungen (25% bis 75% der inzidenten Patienten) verwendet werden oder eigene, ggfs. besser begründete Unter- und Obergrenzen verwendet werden. Das Beibehalten von 100% ist in dem Zusammenhang nicht plausibel. Weiterhin ist – in Übereinstimmung mit der Auffassung des G-BA (40) der Anteil der bereits mit Crizotinib behandelten Patienten reduzierend in die Herleitung der Patientenzahl einzubeziehen. Da der G-BA davon ausgeht, dass die bisherige Angabe von 34,4% bereits mit Crizotinib vorbehandelter Patienten für Deutschland vermutlich noch höher ausfallen würde, scheint es auch unter der Tatsache der vorhandenen Unsicherheit dieser Angabe plausibel, mit dem Wert von 34,4% zu rechnen, da sich damit also tendenziell nur eine Überschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet B ergibt. Das IQWiG rechnet an dieser Stelle mit 0% vorbehandelter Patienten, was entsprechend geändert werden sollte. Es wird ebenfalls gefordert, dass in dem Berechnungsschritt zur Berücksichtigung der im Versorgungsalltag realistisch zu erreichenden ROS1-Testrate außer einer	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Obergrenze (die deutlich kleiner als eine definitiv nicht erreichbare absolute Obergrenze von 100% sein sollte) auch eine Untergrenze für die Berechnung der GKV-Zielpopulation verwendet wird. Die Angaben des IQWiG zu den Patientenzahlen stellt für das Anwendungsgebiet B u.a. wegen der Abweichungen in Relation zu vergleichbaren Feststellungen des G-BA (Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC) eine deutliche Überschätzung dar, die überprüft und korrigiert werden sollte. Für Anwendungsgebiet B ermittelt das IQWiG eine Obergrenze der GKV-Patientenzahl von 586. Der G-BA stellt eine analoge GKV-Patientenzahl im identischen Anwendungsgebiet für ALK-positive NSCLC von 480 Patienten fest (41). Aus der Relation der beiden Zahlen ergibt sich bereits, dass die Angabe des IQWiG eine deutliche Überschätzung darstellt. Die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet kann ja bei den um den Faktor 2 bis 4 selteneren ROS1-positiven NSCLC nicht höher liegen, als bei ALK-positivem NSCLC. Insgesamt sollte sie sogar in diesem Vergleich noch sehr viel niedriger sein als mindestens um den Faktor 0,5 reduziert, da auch die niedrigere Testrate bei ROS1 zusätzlich zur niedrigeren	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prävalenz der ROS1-Translokationen einzubeziehen ist.	
	Anmerkung: Interimsanalyse der Ergebnisse der Studie EUCROSS An dieser Stelle hat Pfizer aufgrund der hervorragenden Unterstützung des Studiensponsors Universität Köln die Möglichkeit, neue vorläufige Ergebnisse der einarmigen Phase II Studie EUCROSS (42), über die bereits in Modul 4AB des Nutzendossiers berichtet wurde, zu präsentieren. In der Publikation zu Scheffler wurde hierzu erstmalig berichtet. Im Nutzendossier wurde die Scheffler Publikation, neben sieben weiteren als relevant eingestuften Quellen, bereits berücksichtigt. Die dort publizierten Analysen beinhalteten auch Daten von 5 Patienten mit ROS1 positivem NSCLC, die innerhalb der EUCROSS Studie mit Crizotinib behandelt wurden. EUCROSS ist eine noch laufende prospektive, offene, multizentrische Phase II Studie, die Patienten aus Deutschland und Spanien eingeschlossen hat. Es handelt sich um die erste prospektive Studie zur Wirksamkeit von Crizotinib bei ROS1 positivem NSCLC an einem europäischen bzw. überwiegend deutschen Patientenkollektiv. Eingeschlossen wurden Patienten mit Adenokarzinomen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Lunge, die lokal fortgeschritten oder metastasiert sind, unabhängig von der Anzahl der Vortherapien (UICC Stadium IIIB oder IV). Primärer Endpunkt der Studie ist die Objektive Ansprechrate, sekundäre Endpunkte sind neben weiteren Wirksamkeitsendpunkten wie dem Gesamtüberleben sowie Sicherheitsendpunkten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik (erhoben mittels der für dieses Anwendungsgebiet validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13). Als Datengrundlage der seitens Pfizer durchgeführten Analyse diente ein Snapshot des DMSC der Studie vom 02.09.2016. Zum Zeitpunkt der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durchgeführten Interimsanalyse der EUCROSS Daten sind seit Studienbeginn insgesamt 34 Patienten, 25 Patienten aus Deutschland und 9 Patienten aus Spanien, rekrutiert worden. Das mediane Alter beträgt 58 Jahre. Die aktuelle mittlere Behandlungsdauer beträgt 13,6 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Crizotinib beträgt 14,3 Monate. 7 Patienten hatten vor der Therapie mit Crizotinib noch keine systemische Vortherapie erhalten, 27 der Patienten hatten zuvor bereits eine oder mehrere Vortherapien. Der Anteil der Patienten, die noch keine Vorbehandlung hatten, liegt somit bei rund 20,6%.	

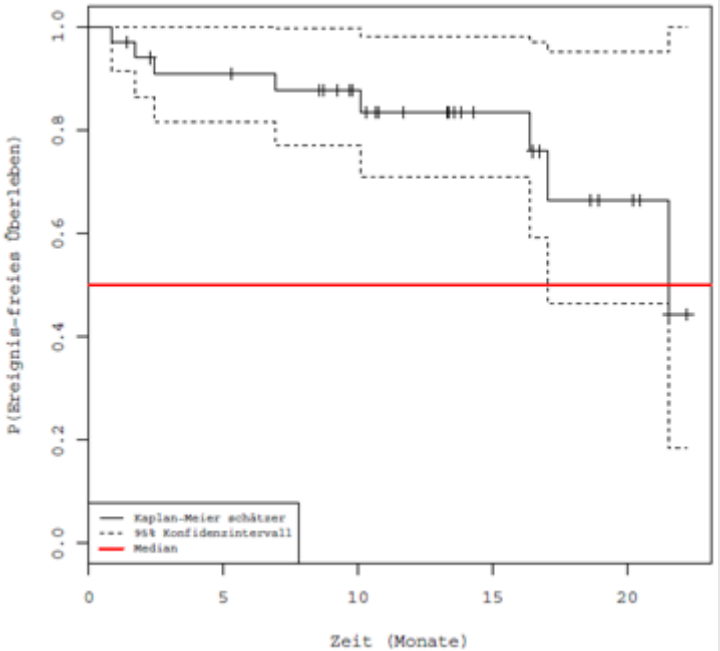
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weitere Informationen zu den Patientencharakteristika sind dem Anhang 4 zur Stellungnahme zu entnehmen. Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung für diesen Datenschnitt der Studie waren insgesamt 8 Patienten von 34 Patienten verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht erreicht. In der Gesamtpopulation lag die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 6 Monaten bei 91 % (95%-KI: 82-100%), nach 12 Monaten bei 83 % (95%-KI: 71-98%). Diese Werte stimmen mit den entsprechenden im Dossier verfügbaren Werten zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 bzw. 12 Monaten überein: In den Studien Goto 2016 und PROFILE 1001, in denen mit 18,9% bzw. 13,2% ein vergleichbar geringer Anteil an noch nicht vorbehandelten Patienten enthalten ist, lag die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtpopulation nach 6 Monaten bei 92,0% bzw. 90,6% und die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten bei 84,4% bzw. 79,0% (in dieser Reihenfolge jeweils für die Studien Goto 2016 und Profile 1001). Die Kaplan-Meier Kurve das Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation ist in der folgenden Abbildung ersicht-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lich: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS (Studie EU-CROSS) – Gesamtpopulation	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Quelle: (42) In der Subpopulation der Patienten, die bereits eine Vor- therapie erhalten haben, bewegen sich die Kaplan-	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben nach 6 Monaten (92%; 95%-KI: 83-100%) bzw. 12 Monaten (88%; 95%-KI: 77-100%) in einer vergleichbaren Größenordnung wie jene für die Gesamtpopulation. Für die Subpopulation der noch nicht vorbehandelten Patienten beträgt das Gesamtüberleben nach 6 Monaten 86% (95%-KI: 63-100%) und nach 12 Monaten 64 % (95%-KI: 34-100%). Allerdings beziffert sich die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe auf lediglich 7. In der Gesamtschau werden beim Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie EUCROSS sehr vergleichbare Ergebnisse erreicht, wie in den Patientenkollektiven der ähnlich konzipierten, im Nutzendossier berichteten Studien PROFILE 1001 und Goto 2016. Die Lebensqualität der eingeschlossenen Patienten ist im Vergleich zur Baseline erhalten geblieben (gemessen anhand der mittleren Veränderung im Vergleich zur Baseline). In der Symptomatik ist für einige Dimensionen (Schlaflosigkeit, Thoraxschmerzen, Husten, Schmerz (Arm oder Schulter)) eine mittlere Verringerung der Symptomatik im Vergleich zur Baseline von mehr als 10	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Punkten, die als klinisch relevant erachtet wird, festzustellen. Weitere Auswertungen der Lebensqualität und Symptomatik (mittlere Veränderung seit Studienbeginn) der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, zum Ansprechen (Overall Response Rate, Zeit bis zum ersten Ansprechen) und zu Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUEs, Rate der SUEs, Rate der UE CTCAE Grade 3 oder 4 und Abbruchrate aufgrund von SUEs) sind in Anhang 4 dargestellt.	

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Inc. Request for breakthrough therapy designation Xalkori (Crizotinib) - ROS1-positive non-small cell lung cancer. 2015.
2. Ettinger, DS, Akerley, W, Borghaei, H, Chang, AC, Cheney, RT, Chirieac, LR, et al. Non-small cell lung cancer, version 2.2013. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(6):645-53; quiz 53.
3. European Medicines Agency. Scientific Advice - Crizotinib (Xalkori). 2015.
4. Griesinger, F, Eberhardt, W, Früh, M, Gautschi, O, Hilbe, W, Hoffmann, H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) Leitlinie. 2015.
5. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Version vom 21.07.2016. London 2016 [cited 2016 Jul 26].
6. Selaru, P, Tang, Y, Huang, B, Polli, A, Wilner, KD, Donnelly, E, et al. Sufficiency of Single-Arm Studies to Support Registration of Targeted Agents in Molecularly Selected Patients with Cancer: Lessons from the Clinical Development of Crizotinib. Clin Transl Sci. 2016;9(2):63-73.
7. Simon, R, Blumenthal, GM, Rothenberg, ML, Sommer, J, Roberts, SA, Armstrong, DK, et al. The role of nonrandomized trials in the evaluation of oncology drugs. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(5):502-7.
8. Morris, SW, Naeve, C, Mathew, P, James, PL, Kirstein, MN, Cui, X, et al. *ALK*, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). Oncogene. 1997;14(18):2175-88.
9. Takeuchi, K, Soda, M, Togashi, Y, Suzuki, R, Sakata, S, Hatano, S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med. 2012.
10. Huber, KV, Salah, E, Radic, B, Gridling, M, Elkins, JM, Stukalov, A, et al. Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy. Nature. 2014;508(7495):222-7.
11. Shaw, AT. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. 2012 ASCO Annual Meeting 2012.
12. Cui, JJ, Tran-Dube, M, Shen, H, Nambu, M, Kung, PP, Pairish, M, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). J Med Chem. 2011;54(18):6342-63.
13. Zou, HY, Li, Q, Lee, JH, Arango, ME, McDonnell, SR, Yamazaki, S, et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. Cancer Res. 2007;67(9):4408-17.
14. Bergethon, K, Shaw, AT, Ignatius Ou, SH, Katayama, R, Lovly, CM, McDonald, NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. J Clin Oncol. 2012.
15. Gainor, JF, Shaw, AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. Oncologist. 2013;18(7):865-75.
16. Robinson, DR, Wu, YM, Lin, SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene. 2000;19(49):5548-57.

17. Ou, SH, Tan, J, Yen, Y, Soo, RA. ROS1 as a 'druggable' receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(4):447-56.
18. Yamazaki, S, Lam, JL, Zou, HY, Wang, H, Smeal, T, Vicini, P. Translational pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for an orally available novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Ros oncogene 1. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(1):67-76.
19. Kazandjian, D, Blumenthal, GM, Luo, L, He, K, Fran, I, Lemery, S, et al. Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2016;21(8):974-80.
20. Ettinger, DS, Wood, DE, Akerley, W, Bazhenova, LA, Borghaei, H, Camidge, DR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 7.2015. 2015.
21. 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):3488-515.
22. Griesinger, F, Eberhardt, W, Früh, M, Gautschi, O, Hilbe, W, Hoffmann, H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie der DGHO, Stand November 2016. 2016.
23. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-072, Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen ROS1-positiven NSCLC. 2016.
24. Chen, YF, Hsieh, MS, Wu, SG, Chang, YL, Shih, JY, Liu, YN, et al. Clinical and the prognostic characteristics of lung adenocarcinoma patients with ROS1 fusion in comparison with other driver mutations in East Asian populations. *J Thorac Oncol.* 2014;9(8):1171-9.
25. Chen, YF, Hsieh, MS, Wu, SG, Chang, YL, Yu, CJ, Yang, JC, et al. Efficacy of Pemetrexed-Based Chemotherapy in Patients with ROS1 Fusion-Positive Lung Adenocarcinoma Compared with in Patients Harboring Other Driver Mutations in East Asian Populations. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):1140-52.
26. Kim, HR, Lim, SM, Kim, HJ, Hwang, SK, Park, JK, Shin, E, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2364-70.
27. Scheffler, M, Schultheis, A, Teixido, C, Michels, S, Morales-Espinosa, D, Viteri, S, et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget.* 2015;6(12):10577-85.
28. Song, Z, Su, H, Zhang, Y. Patients with ROS1 rearrangement-positive non-small-cell lung cancer benefit from pemetrexed-based chemotherapy. *Cancer Med.* 2016;5(10):2688-93.
29. Camidge, DR, Bang, YJ, Kwak, EL, Iafrate, AJ, Varella-Garcia, M, Fox, SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1011-9.
30. Shaw, AT, Ou, SH, Bang, YJ, Camidge, DR, Solomon, BJ, Salgia, R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963-71.
31. Pfizer Inc. Clinical Study Report A8081029. Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of Crizotinib versus Pemetrexed/Cisplatin or Pemetrexed/Carboplatin in previously untreated east asian patients with non-squamous carcinoma of the lung harboring a translocation or inversion event involving the ALK gene locus. Version 26 July 2016. 2016.
32. Pfizer Pharma GmbH. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®) Modul 4A und 4B; Abrufbar unter:

33. Mazieres, J, Zalcman, G, Crino, L, Biondani, P, Barlesi, F, Filleron, T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol. 2015;33(9):992-9.
34. Pfizer Inc. Clinical Study Report A8081001. Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of PF-02341066, a c-Met/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered Orally to Patients With Advanced Cancer. Version: 2016 April 01. 2016.
35. Zhang, L, Jiang, T, Zhao, C, Li, W, Li, X, Zhao, S, et al. Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. Oncotarget. 2016;7(46):75145-54.
36. IQWiG. IQWiG-Berichte Nr. 472: Crizotinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A16-59. 2017.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 2015 [cited 2016 May 06]. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
38. Pfizer. Fachinformation: XALKORI 200/250 mg Hartkapseln. Stand: November 2016.
39. Pfizer Pharma GmbH. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®) - Modul 3A; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1706/2016-09-16_Modul3A_Crizotinib.pdf [Zugriff am: 11.01.2017].
40. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Crizotinib. 2016.
41. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Crizotinib. 2016.
42. Pfizer Pharma GmbH. Interimsanalyses of EUCROSS. 2017.

5.2 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	18. Januar 2017
Stellungnahme zu	Crizotinib – Xalkori® (neues Anwendungsgebiet - ROS1-positiv)
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 02.01.2017 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 Crizotinib (Xalkori®). Crizotinib ist zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC) bei Erwachsenen angezeigt. (Europäische Kommission, 2016c.) Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu einem differenzierten Ergebnis (siehe Tabelle 1) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im, 2017.) Tabelle 1 Crizotinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Prüfpräpa- rat	zVt	Zusatznut- zen		
Nicht vorbehandelte Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC					
I	Crizotinib (Patienten mit ECOG-Perfor- mance- Status 0, 1 oder 2)	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vino- relbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Be- achtung des Zulas- sungsstatus oder Carboplatin in Kombina- tion mit einem Drittgene- rationszytostatikumc (nur für Patienten mit erhöh- tem Risiko für Cisplatin- induzierte Nebenwirkun- gen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Ab- schnitt K der Arzneimit-	Zusatznut- zen nicht belegt		

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	(Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)	tel-Richtlinie) alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt		
	Prüfpräparat	zVt	Zusatznutzen		
Vorbehandelte Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC					
Ila	Crizotinib (Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt)	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt		

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IIb	Crizotinib (Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt)	Best-Supportive-Care	Zusatznutze n nicht belegt	
Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von • epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, <i>epidermal growth factor receptor</i>)-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 (Europäische Kommission, 2016a.) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen				

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (Europäische Kommission, 2016b.) erhalten. BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Crizotinib.	
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
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 Offenle-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gung 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.	
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	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2016a. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 18.01.2017].
- EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2016b. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm> [Aufgerufen am 18.01.2017].
- EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2016c. Xalkori - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h793.htm> [Aufgerufen am 18.01.2017].
- INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM, G. 2017. Crizotinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/262/> [Aufgerufen am 18.01.2017].

5.3 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Datum	20.01.2017
Stellungnahme zu	<i>Stellungnahme - Crizotinib - 2016-10-01-D-261</i>
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 Crizotinib (Xalkori®) zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms [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 durchlaufen. B-MS hat Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Crizotinib (Xalkori®) in der oben genannten Indikation teil.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	
IQWiG Bericht: Seite 11, Kapitel 2.3.1	Anmerkung 1: Übertragbarkeit von Ergebnissen von RCT bei Patienten mit ALK-positiven NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC Die Ableitung eines Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Chemotherapie-geeigneten Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet durch den pU beruht unter anderem auf einer angenommenen Übertragbarkeit von Ergebnissen zweier randomisierter, kontrollierter Studien von Crizotinib bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC. In den RCT PROFILE 1007 und PROFILE 1014 wurde Crizotinib bei vorbehandelten bzw. therapie-naiven Patienten jeweils gegenüber der – auch für dieses Anwendungsgebiet zutreffenden - zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studien sah der G-BA in beiden Fällen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen	<u>Vergleichbarkeit von Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumor und Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse</u> Die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen wird durch den pharmazeutischen Unternehmer aus der Ähnlichkeit der ALK- und der ROS1-Rezeptortyrosinkinasen und der vergleichbaren Bindungsaffinität von Crizotinib an die ALK- und ROS1-Rezeptortyrosinkinasen begründet. Die Vergleichbarkeit ist für den pharmazeutischen Unternehmer außerdem aufgrund der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika und der Ähnlichkeit der Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien gegeben. Da der pharmazeutische Unternehmer diese Übertragbarkeitsüberlegungen nicht ausreichend mit Daten belegt, wurde im Rahmen der Dossierbewertung durch das IQWiG eine orientierende Recherche nach Studien durchgeführt, die Informationen zu Patientencharakteristika und zum Therapieverlauf unter Chemotherapie für Patienten mit einem ROS1- positiven Tumor und einem ALK-positiven Tumor beinhalten. Die dabei identifi-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen für Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Chemotherapie-geeigneten Patienten [2; 3]. In dem vorliegenden Nutzendossier legt der pU überzeugend dar, dass bei Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC eine vergleichbare klinische Effektivität wie bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC zu erwarten ist. Dieser Annahme folgt auch die europäische Zulassungsbehörde. Im European Public Assessment Report zu Crizotinib bestätigt die EMA sowohl, dass ROS1-positiver NSCLC und ALK-positiver NSCLC eine vergleichbare Tumorbilogie aufweisen, die jeweiligen Patientencharakteristika vergleichbar sind, als auch, dass die Antitumor-Aktivität von Crizotinib über beide Mutationsarten hinweg gleichartig ist [4]. In der Dossierbewertung folgt das IQWiG den Feststellungen der Zulassungsbehörde nicht und sieht auf Basis einer selbst durchgeführten Literaturrecherche, die Vergleichbarkeit von Crizotinib bei ROS1-positivem NSCLC und ALK-positivem NSCLC als nicht gegeben an. Position BMS:	zierten Studien und die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien zeigen viele Limitationen bezüglich ihrer Aussagekraft (z. B. retrospektiv analysierte Patientengruppen mit lückenhaft berichteten Daten). Der pharmazeutische Unternehmer belegt seine Annahme der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika mit ALK- und ROS1-positiven Tumoren im Wesentlichen mit den Studien von Bergethon 2012 und Gainor 2013. In diesen Studien seien Patienten mit ALK- und ROS1- positivem Tumor jünger und häufiger Nie- oder Nichtraucher als in der Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Die in den beiden Studien berichteten Daten sind allerdings lückenhaft, da über Alter und Geschlecht hinausgehende Angaben teilweise gar nicht oder nur unvollständig erhoben und / oder berichtet wurden. Insgesamt kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC ähnliche Charakteristika aufweisen, weil die Daten zu den Charakteristika der Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC heterogen und unzureichend beschrieben sind. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass Behandlungsergebnisse von Patienten mit ALK-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Durch die fehlende Akzeptanz der Übertragbarkeit von Studienergebnissen bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC wird den Feststellungen der Zulassungsbehörde über die Wirksamkeit des Arzneimittels widersprochen, was laut §7 Absatz 2, Satz 5 AM-NutzenV nicht vorgesehen ist [5]. In Fällen, in denen die regulatorische Behörde eine Zulassung aufgrund eines Evidenztransfers erteilt, muss dieser konsequenterweise auch in der Nutzenbewertung vorgenommen werden können. Die vorliegenden Daten sollen im Sinne der Bewertung der bestverfügbaren Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Durch eine differenzierte Bewertung in den Dimensionen Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens (z.B. nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen) besteht die Möglichkeit die vorhandenen Daten entsprechend zu würdigen und damit von einem kategorisch vergebenem, nicht nachgewiesenem Zusatznutzen abzusehen.	positivem NSCLC wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC übertragbar seien, ist also nicht ausreichend durch Daten gestützt. Des Weiteren hat der pharmazeutische Unternehmer seine Annahme, dass die Prognose der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC bei Behandlung mit Standardchemotherapie vergleichbar ist, gar nicht mit Quellen belegt. Auch die orientierende Recherche des IQWiGs lieferte keine Evidenz zur Unterstützung dieser Annahme des pharmazeutischen Unternehmers. Einige Studien sprechen sogar für die Annahme, dass sich die Prognose von Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und einem ALKpositiven NSCLC unter Chemotherapie unterscheidet. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Behandlungsergebnisse der Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumoren wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich ihrer Prognose unter Chemotherapie übertragbar seien, ist demzufolge nicht mit Daten belegt. Darüber hinaus liegen eine Vielzahl von weiteren Limitationen vor.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		So hat der pharmazeutische Unternehmer keine Suche nach nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt, um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie außerhalb von RCT zu ermöglichen. Des Weiteren überprüft der pharmazeutische Unternehmer nicht die Verfügbarkeit neuer Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC seit den bisherigen frühen Nutzenbewertungen. Außerdem führt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich einzelner Arme aus den verschiedenen acht einarmigen Studien (Crizotinib-Seite) und der beiden RCT (Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht konsequent durch, da er die Ähnlichkeit der Studien und damit die Voraussetzung für einen solchen Vergleich, nicht prüft. Insgesamt weisen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien zu Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC große Datenlücken auf, wodurch auch die Interpretierbarkeit eines Vergleichs auf Basis dieser einarmigen Studien aus inhaltlichen Gründen fraglich wäre. <u>Fazit</u>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die im Rahmen der Dossierbewertung durchgeführte orientierende Recherche des IQWiG identifizierte Studien, die Zweifel an der Vergleichbarkeit der Prognose unter Chemotherapie und an der vom pharmazeutischen Unternehmer postulierten Vergleichbarkeit der Charakteristika der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem Tumor vermitteln. Daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt, dass sich die Ergebnisse aus den RCT mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC für die vorliegende Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen. Dies betrifft auch den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, da die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls aus den RCT bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC stammen. In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Crizotinib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

Literaturverzeichnis

- 1 Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Xalkori® 200/250mg Hartkapseln. 2016
- 2 Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet), nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Beginn des Verfahrens: 01.01.2016; <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/> . Zugriff am 05.01.2017
- 3 Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf), Bronchialkarzinom, **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2016; <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/248/> . Zugriff am 05.01.2017
- 4 European Medicine Agency (2016): Summary of the European public assessment report (EPAR) for Xalkori, EMA/526432/2016
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002489/WC500134762.pdf . Zugriff am 05.01.2017
- 5 Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 27.3.2014 I 261. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/> . Zugriff am 05.01.2017

5.4 Stellungnahme: medac GmbH

Datum	<< 18. Januar 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Crizotinib/Xalkori - 2016-10-01-D-261>>
Stellungnahme von	<< medac GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sind ALK-positiv mit ROS1-positiven NSCLC-Patienten miteinander vergleichbar? Das IQWiG stellt in Frage, dass ALK-positiv-NSCLC Patienten einen ähnlichen Krankheitsverlauf besitzen wie ROS1 Patienten und damit mit einem ähnlichen Therapiealgorithmus behandelt werden [1].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Zulassungsstatus aufgrund einer einarmigen Studie Xalkori (Crizotinib) ist seit November 2012 zugelassen. Mittlerweile liegen ausreichende Erfahrungen in der Therapie des ALK-positiven-NSCLC vor. In der Zulassungsstudie PROFILE1001 wurden die objektiven Ansprechraten bestimmt. Welche Möglichkeiten hat der G-BA diese Datenlage zur Bestimmung des Zusatznutzens zu verwenden? Von ungefähr 1,5 Millionen Lungenkarzinompatienten weltweit sind nur 15.000 ROS1 positiv. Auf Grund dieser geringen Patientenzahlen ist es unwahrscheinlich eine doppelblinde, randomisierte Studie nur für die ROS1-positiven Patienten aufzusetzen.	<u>Vergleichbarkeit von Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumor und Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse</u> Die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen wird durch den pharmazeutischen Unternehmer aus der Ähnlichkeit der ALK- und der ROS1-Rezeptortyrosinkinasen und der vergleichbaren Bindungsaffinität von Crizotinib an die ALK- und ROS1- Rezeptortyrosinkinasen begründet. Die Vergleichbarkeit ist für den pharmazeutischen Unternehmer außerdem aufgrund der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika und der Ähnlichkeit der Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien gegeben. Da der pharmazeutische Unternehmer diese Übertragbarkeitsüberlegungen nicht ausreichend mit Daten belegt, wurde im Rahmen der Dossierbewertung durch das IQWiG eine orientierende Recherche nach Studien durchgeführt, die Informationen zu Patientencharakteristika und zum Therapieverlauf unter Chemotherapie für Patienten mit einem ROS1- positiven Tumor und einem ALK-positiven Tumor beinhalten. Die dabei identifizierten Studien und die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien zeigen viele Limitationen bezüglich ihrer Aussagekraft (z. B. retrospektiv analysierte Patientengruppen mit lückenhaft berichteten Daten). Der pharmazeutische Unternehmer belegt seine Annahme der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika mit ALK- und ROS1-positiven Tumoren

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Wesentlichen mit den Studien von Bergethon 2012 und Gainor 2013. In diesen Studien seien Patienten mit ALK- und ROS1- positivem Tumor jünger und häufiger Nie- oder Nichtraucher als in der Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Die in den beiden Studien berichteten Daten sind allerdings lückenhaft, da über Alter und Geschlecht hinausgehende Angaben teilweise gar nicht oder nur unvollständig erhoben und / oder berichtet wurden. Insgesamt kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC ähnliche Charakteristika aufweisen, weil die Daten zu den Charakteristika der Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC heterogen und unzureichend beschrieben sind. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass Behandlungsergebnisse von Patienten mit ALK-positivem NSCLC wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC übertragbar seien, ist also nicht ausreichend durch Daten gestützt. Des Weiteren hat der pharmazeutische Unternehmer seine Annahme, dass die Prognose der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC bei Behandlung mit Standardchemotherapie vergleichbar ist, gar nicht mit Quellen belegt. Auch die orientierende Recherche des IQWiGs lieferte keine Evidenz zur Unterstützung dieser Annahme des pharmazeutischen Unternehmers. Einige Studien sprechen sogar für die Annahme, dass sich die Prognose von Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und einem ALKpositiven NSCLC unter Chemotherapie unterscheidet. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Behandlungsergebnisse der Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumoren wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich ihrer Prognose unter Chemotherapie übertragbar seien, ist demzufolge

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht mit Daten belegt. Darüber hinaus liegen eine Vielzahl von weiteren Limitationen vor. So hat der pharmazeutische Unternehmer keine Suche nach nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt, um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie außerhalb von RCT zu ermöglichen. Des Weiteren überprüft der pharmazeutische Unternehmer nicht die Verfügbarkeit neuer Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC seit den bisherigen frühen Nutzenbewertungen. Außerdem führt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich einzelner Arme aus den verschiedenen acht einarmigen Studien (Crizotinib-Seite) und der beiden RCT (Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht konsequent durch, da er die Ähnlichkeit der Studien und damit die Voraussetzung für einen solchen Vergleich, nicht prüft. Insgesamt weisen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien zu Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC große Datenlücken auf, wodurch auch die Interpretierbarkeit eines Vergleichs auf Basis dieser einarmigen Studien aus inhaltlichen Gründen fraglich wäre. <u>Fazit</u> Die im Rahmen der Dossierbewertung durchgeführte orientierende Recherche des IQWiG identifizierte Studien, die Zweifel an der Vergleichbarkeit der Prognose unter Chemotherapie und an der vom pharmazeutischen Unternehmer postulierten Vergleichbarkeit der Charakteristika der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem Tumor vermitteln. Daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt, dass sich die Ergebnisse aus den RCT mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC für die vorliegende Fragestel-

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen. Dies betrifft auch den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, da die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls aus den RCT bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC stammen. In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Crizotinib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] IQWiG-Bericht Nr. 472 „Crizotinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 22.12.2016“

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

Datum	23.01.2017
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori®)
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 2. Januar 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Crizotinib (Xalkori®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Crizotinib im neuen Anwendungsgebiet wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Der G-BA hat unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für nicht vorbehandelte sowie vorbehandelte Patienten festgelegt. Für (1) nicht vorbehandelte Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 hat der G-BA Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum festgelegt und zusätzlich für nicht vorbehandelte Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 neben den platinbasierten Kombinationsbehandlungen alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. Für (2a) vorbehandelte Patienten hat der G-BA Docetaxel oder Pemetrexed festgelegt bei Patienten, für die eine solche Behandlung infrage kommt. Für (2b) vorbehandelte Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt, hat der G-BA BSC festgelegt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an. Für (1) nicht vorbehandelte Patienten sowie (2a) Chemotherapie-Population der vorbehandelten Patienten wurden die vorgelegten Daten als ungeeignet abgelehnt. In Anbetracht fehlender direkt-vergleichender Studien hatte der Hersteller einarmige Studien, nicht-adjustierte indirekte Vergleiche sowie direktvergleichender Studien mit Patienten mit ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC mit zugehörigen Übertragbarkeitsüberlegungen vorgelegt. All diese Daten waren nach Einschätzung des IQWiG für die Bewertung nicht relevant. Für (2b) Patienten der BSC-Population wurden keine Daten vorgelegt. Laut Hersteller gehörten diese Patienten nicht zur Zielpopulation von Crizotinib, da eine entsprechende Behandlung für diese Patienten in der Regel nicht intendiert sei.	
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht hinreichend nachvollziehbar Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Anwendbarkeit der bestverfügbaren Evidenz in besonders gelagerten Fallkonstellationen Für den Nachweis des Zusatznutzens reichte der Hersteller insgesamt Ergebnisse von acht identifizierten nicht vergleichenden Studien, Übertragbarkeitsargumente bezüglich der Ergebnisse von randomisiert-kontrollierten Studien zu Crizotinib bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC sowie einen nicht adjustierten indirekten Vergleich ein. Nach Auffassung des IQWiG liegen jedoch damit keine relevanten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen. In der besonderen Versorgungssituation von Patienten mit einem ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom sollte der G-BA unter Einbeziehung des externen Sachverständs bzw. unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität angemessen prüfen, in welchem Umfang	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinische Sachgründe bestehen, die es rechtfertigen würden, die vorliegenden Daten ausnahmsweise zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

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

Datum	02.12.2016
Stellungnahme zu	<i>Crizotinib</i> (NSCLC ROS1-positiv)
Vorgangsnummer	2016-10-01-D-261
Stellungnahme von	Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leit- gruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesell- schaft e.V.: Dr. med. Martin Sebastian, Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum Frankfurt/Main Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber, Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe, Universitätsklinikum München, 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)
Zusammenfassende Stellungnahme: Crizotinib, ein ALK-Inhibitor, ist in Deutschland zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC bei Nachweis einer ALK-Translokation. Die Substanz ist der gegenwärtige Goldstandard in der Erstlinientherapie dieses Patientenkollektivs. In den Phase-1-Studien von Crizotinib zeigten sich auch in der kleinen Patientengruppe mit ROS1-positiven Tumoren positive Signale mit hohen Ansprechraten. In der Folge konnte in mehreren einarmigen Studien eine hohe Ansprechrate, ein langes PFS und Gesamtüberleben in der ROS1-positiven Patientengruppe ethnizitätsübergreifend demonstriert werden. ROS-1-Translokationen werden bei etwa 1% der Patienten mit NSCLC gefunden, als Nachweismethode der Wahl gilt bislang die FISH-Diagnostik. Die vom pharmazeutischen Hersteller vorgelegte Studienlage ist komplett, eine zweiarmige Vergleichsstudie von Crizotinib gegen eine Chemotherapie ist international weder aktiv noch geplant, sodass in den kommenden Jahren nicht mit der Evidenz einer randomisierten Studie gerechnet werden kann. Die europäische EUCROSS-Studie unter deutscher Leitung musste etwa 6000 Patienten mit NSCLC vorselektieren, um 34 Patienten innerhalb eines Jahres in die Studie aufnehmen zu können. Vor diesem Hintergrund ist es leicht zu berechnen, dass für eine randomisierte Studie etwa 50.000 Patienten gescreent werden müssten. Dies erscheint uns auch bei einem internationalen Ansatz nicht realisierbar. Eine solche Patientenzahl wurde bislang nur in den Lungenkrebs-Screening-Studien, also bei gesunden Patienten erreicht.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Würde man das ROS-1-positive Lungenkarzinom gesondert betrachten, müsste man von einer seltenen Erkrankung (orphan disease) sprechen, möglicherweise könnte dieser Blickwinkel die Bedeutung von Crizotinib für die Patientengruppe besser illustrieren. Die geschilderten Studiendaten zeigen durchweg hohe Ansprechraten und ein langes PFS und OS, hier besteht eine deutliche Parallele zu allen Studienergebnissen der zielgerichteten Therapie von Patienten mit den Treibermutationen EGFR-m und ALK. Zudem handelt es sich bei der Therapie mit Crizotinib um eine deutlich besser verträgliche Therapie im Vergleich zur Chemotherapie, ein wichtiger und auch patienten-relevanter Punkt. Die aktuellen DGHO-Leitlinien und die in Kürze erscheinende S3-Leitlinie Lungenkarzinom empfehlen den Einsatz von Crizotinib als Erstlinientherapie der Wahl bei Patienten mit ROS-1-positivem NSCLC (Evidenzgrad A, Level of Evidence 1b) Crizotinib ist demnach in Deutschland der Behandlungsstandard für Patienten mit Lungenkarzinomen, deren Tumor eine ROS1-Translokation aufweisen. Ein Zusatznutzen ist ohne Daten einer randomisierten Studie sicherlich etwas schwieriger zu belegen, eine randomisierte Studie ist jedoch nicht machbar. Aufgrund der berichteten Daten und der Erfahrungen im klinischen Alltag sehen wir jedoch einen eindeutigen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber einer Chemotherapie im genannten Patientenkollektiv.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	23. Januar 2017
Stellungnahme zu	Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
1. Zusammenfassung Die jetzige frühe Nutzenbewertung ist bereits die dritte Indikation für Crizotinib nach den Verfahren zum Zusatznutzen in der Erst- und in der Zweitlinientherapie des ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Nach der vorhergehenden Zulassungen wurde Crizotinib jetzt zugelassen für die Therapie des ROS1-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Der G-BA hat mehrere Subgruppen nach Allgemeinzustand und Komorbidität der Patienten 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 colspan="2" rowspan="2">Patienten</th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td rowspan="2">nicht vorbehandelt</td><td>ECOG 0,1,2</td><td>Platinhaltige Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum</td><td>nicht quantifizierbar</td><td></td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr><tr><td>ECOG 2</td><td>Alternative: Gemcitabin oder Vinorelbin</td><td>nicht quantifizierbar</td><td></td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table>							Patienten		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nicht vorbehandelt	ECOG 0,1,2	Platinhaltige Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-	ECOG 2	Alternative: Gemcitabin oder Vinorelbin	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Patienten		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																												
		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																											
nicht vorbehandelt	ECOG 0,1,2	Platinhaltige Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-																											
	ECOG 2	Alternative: Gemcitabin oder Vinorelbin	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-																											

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorbehandelt		Docetaxel oder Pemetrexed	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-	
	für Docetaxel oder Pemetrexed nicht geeignet	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-	
Unsere Anmerkungen sind: Crizotinib ist ein wirksames Medikament bei Patienten mit nicht-kleinzelligem, ROS1-positivem Lungenkarzinom. Unsere Anmerkungen sind: - Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien und der klinischen Realität in Deutschland. - Basis der Zulassung sind zusammenfassende Daten aus nicht randomisierten Studien zum Einsatz von Crizotinib in der Erstlinie (31 Patienten) und ab der Zweitlinie (235 Patienten). Die Remissionsraten lagen zwischen 70 und 80%. Die Daten einer aktuellen Analyse von Patienten aus Deutschland und Spanien bestätigen diese Daten. - Die Remissionen erscheinen nachhaltig. Allerdings liegen belastbare Daten zum progressionsfreien Überleben, zur Gesamtüberlebenszeit und zur Lebensqualität nicht vor. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren unter Crizotinib selten. Crizotinib ist das wirksamste Arzneimittel beim ROS1-positiven NSCLC. Die Durchführung randomisierter Studien ist bei dem sehr seltenen Krankheitsbild nicht realistisch. Bereits jetzt erscheint die Zahl der an der Nutzenbewertung beteiligten Personen höher als die Zahl der pro Jahr in Deutschland zu behandelnden Patienten. Der Zusatznutzen beim ROS1-positiven NSCLC ist nicht exakt quantifizierbar.							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweihäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren [1]. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem relevanten Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit den Zielen der Linderung von Symptomen und einer Verlängerung der Überlebenszeit. Prädiktive Parameter sind Histologie und genetische Aberrationen. Zur Behandlung stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, Kinase-Inhibitoren, Immunonkologika und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung. Trotz der Fortschritte der letzten 10 Jahre ist die krebspezifische Mortalität des Lungenkarzinoms mit über 80% weiterhin sehr hoch. Über viele Jahre wurde die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Die präzisere Diagnostik auf der Basis histologischer und genetischer Marker hat die Therapiealgorithmen grundlegend geändert. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2], in guter Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [3]. Für ALK-positive Lungenkarzinome wird für die Erstlinientherapie jetzt Crizotinib empfohlen, gefolgt von Ceritinib in der Zweit- und platinhaltiger Chemotherapie in der Drittlinientherapie.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Bei etwa 1% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und bis zu 3% der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement mit Beteiligung des <i>ROS1</i> Gens nachweisbar [4]. Mindestens 10 <i>ROS1</i>-Fusionsvarianten sind klinisch relevant. Beteiligt sind u. a. <i>CD74</i>, <i>CDL34A2</i>, <i>EZR</i> und <i>TPM3</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Über-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
expression von ROS1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase). Der Nachweis von ROS1-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom und jüngerem Lebensalter. ROS1-Translokationen definieren einen eigenen genetischen Subtyp, können aber gemeinsam mit anderen onkogenen Aberrationen auftreten []. Die Kinase-Domänen von ROS1- und ALK sind zu 77% identisch. Crizotinib bindet an diese Domänen mit hoher Affinität. Deshalb liegt es nahe, bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC wirksame Tyrosinkinase-Inhibitoren auch bei ROS1-positiven Patienten einzusetzen. Auf der Basis nicht-randomisierter Studie wurde Crizotinib im März 2016 von der FDA und im August 2016 von der EMA beim ROS1-positiven NSCLC zugelassen. Ergebnisse klinischer Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Crizotinib bei Patienten mit ROS1+ NSCLC <table> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th><th>Patienten</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>RR²</th><th>PFÜ³ (HR⁴)</th><th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th></tr> <tr> <td>Shaw, 2014 [5]</td><td></td><td>-</td><td>Crizotinib</td><td>50</td><td>72⁸</td><td>19,2</td><td>85¹¹</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Dossier Metaanalysen [5 - 11]</td><td>nicht vorbehandelt (2 Studien)</td><td>-</td><td>Crizotinib</td><td>31</td><td>77</td><td></td><td>85,7¹¹</td></tr> <tr> <td>vorbehandelt (8 Studien)</td><td>-</td><td>Crizotinib</td><td>235</td><td>70,7</td><td>80¹²</td><td>82,7¹¹</td></tr> </table>				Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	Shaw, 2014 [5]		-	Crizotinib	50	72 ⁸	19,2	85 ¹¹	Dossier Metaanalysen [5 - 11]	nicht vorbehandelt (2 Studien)	-	Crizotinib	31	77		85,7 ¹¹	vorbehandelt (8 Studien)	-	Crizotinib	235	70,7	80 ¹²	82,7 ¹¹				
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)																															
Shaw, 2014 [5]		-	Crizotinib	50	72 ⁸	19,2	85 ¹¹																															
Dossier Metaanalysen [5 - 11]	nicht vorbehandelt (2 Studien)	-	Crizotinib	31	77		85,7 ¹¹																															
	vorbehandelt (8 Studien)	-	Crizotinib	235	70,7	80 ¹²	82,7 ¹¹																															

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Michels, 2016 [12]	nicht vorbehandelt FISH	-	Crizotinib	29	65,5	n. e.		
Michels, 2016 [12]	nicht vorbehandelt Sequenzierung	-	Crizotinib	18	83,3			
¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ¹¹ Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ¹² progressionsfreie Überlebensrate nach 16 Wochen, in %; Die Daten von Michels et al. sind aus einer deutsch-spanischen Kooperation entstanden [12]. Sie belegen die hohen Ansprechraten. Gleichzeitig zeigen sie, dass die Sequenzierung als diagnostische Methode zu einer höheren Spezifität in der Auswahl der für Crizotinib geeigneten Patienten führen kann.								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Crizotinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die Festlegung des G-BA entspricht weitgehend dem Stand des Wissens, den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien und der Behandlungsrealität in Deutschland. Die Option unterschiedlicher Behandlung von Patienten im Stadium ECOG 2, auch in Abhängigkeit von spezifischer Komorbidität entspricht den Empfehlungen und dem Inhalt früherer Stellungnahmen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Zusätzlich zur Chemotherapie stehen mit den zugelassenen Anti-PD1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit NSCLC, einschl. Patienten mit ROS1-positivem Lungenkarzinom, auch Arzneimittel der modernen Immuntherapie zur Verfügung.	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> 1.) Für Crizotinib zur Behandlung nicht vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie 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) - Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <u>2.) Für Crizotinib zur Behandlung vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie</u> a.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt: Docetaxel oder Pemetrexed b.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage der Nutzenbewertung für nicht-vorbehandelte Patienten sind die beiden einarmigen Studien A8081001 [5] und Goto 2016 [6] mit insgesamt 31 Patienten. Grundlage der Nutzenbewertung für vorbehandelte Patienten sind die Daten von acht einarmigen Analysen, z. T. prospektiv, z. T. aber auch retrospektiv erfasst [5-11]. Die Studien wurden zum Teil in Peer-Review-Journals, z. T. als Abstract publiziert. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind diese einarmigen Studien als Metaanalyse zusammengefasst.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. Die Zahl der nicht-vorbehandelten Patienten ist klein. Die Überlebensrate nach 1 Jahr ist hoch.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) aller Patienten in der Analyse von Shaw et al. war mit 19,2 Monaten ungewöhnlich lang für Patienten mit NSCLC. In der Analyse von Michels et al. war das mediane PFÜ zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht. Die Zusammensetzung der Population vorbehandelter Patienten und die Erfassung des Endpunktes progressionsfreies Überleben ist sehr heterogen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Remissionsraten liegen zwischen 70 und 80%. Die Ergebnisse sind in allen publizierten Studien ähnlich.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome liegen keine systematisch erfassten Daten vor.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Die in den einarmigen, z. T. retrospektiven Studien bei ROS1-positiven Patienten erfassten Nebenwirkungen sind in Art, Häufigkeit und Intensität mit den Nebenwirkungen beim Einsatz von Crizotinib beim ALK-positiven NSCLC vergleichbar. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 sind Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG lehnt die Argumentation des pU ab, nach der sich Ergebnisse aus den RCT beim ALK-positiven NSCLC auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC übertragen lassen. Ein positiver Zusatznutzen wird in keiner Patientenpopulation gesehen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Crizotinib führt beim ROS1-positiven NSCLC zu hohen Remissionsraten und langem progressionsfreiem Überleben. Daten prospektiver Studien zur Wirksamkeit von Zytostatika, auch den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Arzneimittel, liegen nicht vor. Eine retrospektive Analyse koreanischer Patienten zur Wirksamkeit von Pemetrexed in der Zweit- und Drittlinientherapie bei 82 Patienten mit ROS1-positivem Adenokarzinom zeigte eine Remissionsrate von 60% [13]. Eine ähnlich hohe Remissionsrate von 57,5% wurde in einer ebenfalls retrospektiven Studie aus Taiwan bei 19 Patienten mit ROS1-positivem Adenokarzinom unter einem Pemetrexedhaltigen Regime beobachtet. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 7,5 Monaten [14]. Auf der Basis der vorliegenden Daten ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem Lungenkarzinom für den deutschen Versorgungskontext nicht möglich.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Lunge, 8. Ausgabe 2012; 56 - 59. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2016. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Masters GA, Temin S, Azzoli CG et al.: Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33:3488-3515, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.1342](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1342)
4. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. Sci Transl Med 5:2095q153, 2013. DOI: [10.1126/scitranslmed.3006802](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006802)
5. Shaw, AT, Ou, SH, Bang, YJ et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 371:1963-1971, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1406766](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766)
6. Goto, K, Yang, JC, Kim, D-W et al.: Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients with ROS1-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Poster presented at 52nd ASCO Annual Meeting, Abstract, 2016. <http://meetinglibrary.asco.org/content/168126-176>
7. Chiari, R, Buttitta, F, Iacono, D et al.: Dramatic response to crizotinib in ROS1 fluorescent in situ hybridization- and immunohistochemistry-positive lung adenocarcinoma: A case series. Clin Lung Cancer 15: :470-474, 2014. DOI: [10.1016/j.clcc.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.06.004)
8. Mazières, J, Zalcman, G, Crino et al.: Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol 33:992-999, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.58.3302](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3302)
9. Moro-Sibilot, D, Faivre, L, Zalcman, G et al.: Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary Results of the ACSÉ Phase II Trial. J Clin Oncol 33:8065, 2015. <http://meetinglibrary.asco.org/content/151264-156>
10. Oz, B, Batur, S, Eralp, Y et al.: Clinicopathological data of advanced NSCLC patients with ROS1 gene rearrangement and of clinical responses to crizotinib in Turkey. J Thorac Oncol 10:695, 2015. [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)30012-0/pdf](http://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30012-0/pdf)
11. Scheffler, M, Schultheis, A, Teixido, C, Michels, S, Morales-Espinosa, D, Viteri, S, et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. Oncotarget 6:10577-10585, 2015. DOI: [10.18632/oncotarget.3387](https://doi.org/10.18632/oncotarget.3387)
12. Michels S, Massuti B, Sebastian M et al.: EUCROSS: A European phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations - Preliminary results. DGHO Jahrestagung, Abstract V676, 2016. https://issuu.com/kargerpublishers/docs/ort_s3_16_dgho_abstractband_issuu
13. Kim HR, Lim SM, Kim HJ et al.: The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. Ann Oncol. 24:2364–2370, 2013. DOI: [10.1093/annonc/mdt220](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt220)
14. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG et al.: Efficacy of Pemetrexed-Based Chemotherapy in Patients with ROS1 Fusion-Positive Lung Adenocarcinoma Compared with in Patients Harboring Other Driver Mutations in East Asian Populations. J Thorac Oncol 11:1140-1152, 2016. DOI: [10.1016/j.jtho.2016.03.022](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.022)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Februar 2017

von 14.12 Uhr bis 15.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Augustin

Herr Dr. Griebisch

Angemeldeter Teilnehmer von der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG:**

Herr Ebner

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer von der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Frank-Teewag

Frau Dr. Steck

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

Frau Gillhaus

Frau Dr. Glastetter

Herr Dr. Krüger

Herr Dr. Leverkus

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Sebastian

Herr Prof. Dr. Wolf

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Levin

Beginn der Anhörung: 14.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stimmabgabeverfahren nach § 35a SGB V, wieder einmal Crizotinib, hier ein neues Anwendungsgebiet zur Behandlung von ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, ein Verfahren, das auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2016 stattfindet, wozu zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma Stellung genommen hat, dann die AIO und die DGHO, ferner Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD und Medac, dann der vfa, und zudem gab es eine Stellungnahme einer ROS1-Patientin unter Crizotinib-Therapie.

Wir haben wieder einmal für das Protokoll die Anwesenheit zu überprüfen. Für Pfizer müsste zum einen Frau Gillhaus da sein – ja –, dann Frau Dr. Glastetter – ja –, dann Herr Dr. Krüger – ja. Herr Leverkus ist auch da? – Jawohl. Außerdem müsste für die AIO Herr Professor Sebastian da sein – er ist wieder da, jawohl. Herr Wolf hat eben auch schon da gegessen, genau. Weiter müssten für Boehringer Herr Augustin und Herr Dr. Griebisch anwesend sein – ja – und für Bristol Herr Ebner – ja. Ferner müsste Herr Professor Griesinger wieder da sein – ja –, ebenso Herr Wörmann – ja –, dann Herr Erdmann – ja, er ist wieder da –, dann für MSD Frau Frank-Teewag – ja – und Frau Dr. Steck – ja. Herr Levin und Herr Dr. Rasch sind auch wieder da. Ist jemand da, der nicht erwähnt worden ist? – Nein, es sind alle aufgerufen worden.

Wie üblich: Wir führen Wortprotokoll. Bitte benutzen Sie das Mikrofon und nennen Sie Namen sowie entsendende Institution bzw. Unternehmen.

Ich würde zuerst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend zur Dossierbewertung des IQWiG die aus seiner Sicht wichtigen Punkte vorzutragen. Für uns wäre von Interesse, wie insgesamt die Vergleichbarkeit der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem Tumor und die Übertragbarkeit der Bewertungsergebnisse zu bewerten ist, weiter, wie die Durchführbarkeit eines RCTs unter der Bedingung, dass es sich bei der ROS1-positiven NSCLC um eine sehr seltene Erkrankung handelt, überhaupt eingeschätzt werden kann, ob das überhaupt funktioniert und was man da überhaupt darstellen kann. Dann steht die Frage: Wie wird der klinische Stellenwert von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC insgesamt eingeschätzt? Daneben sind natürlich alle anderen Fragestellungen, die aus Ihrer Sicht und aus Sicht der Bänke und der Patientenvertretung von Relevanz sind, Gegenstand der Anhörung.

Wer möchte mit der Einleitung beginnen? – Herr Leverkus, bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst möchte ich meine Kollegen vorstellen: Zur Linken sehen Sie Herrn Dr. Hagen Krüger; er ist Leiter der Medizinonkologie bei Pfizer. Links von ihm sitzt Frau Dr. Esther Glastetter; sie ist die für Crizotinib zuständige Medizinerin. Zu meiner Rechten sitzt Frau Gillhaus; sie ist in meinem Team für das Crizotinib-Dossier zuständig. Mein Name ist Friedhelm Leverkus, und ich bin für die Nutzenbewertungen bei Pfizer zuständig. Die einleitenden Worte möchten wir gerne aufteilen. Ich würde gerne noch einmal einen generellen Überblick geben; Herr Dr. Krüger wird dann in die Details abtauchen.

Crizotinib ist jetzt in der dritten Indikation im Nutzenbewertungsverfahren. Der G-BA hat Crizotinib für die beiden anderen Indikationen, Erstlinie und Zweitlinie bei ALK-positiven Patienten, einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. ROS1 ist nun eine neue spezifische molekulare Subtumorität, die biologisch der ALK-Mutation sehr ähnlich ist. Systematisch wurden Patienten mit ROS1 in einer klinischen Studie mit Erfolg behandelt. Die amerikanische Zulassungsbehörde kam dann 2013 und 2014 auf Pfizer zu und ermutigte Pfizer, die Zulassung für ROS1-Patienten zu beantragen. Schon kurz darauf, bereits vor der Zulassung, wurde Crizotinib in die Leitlinien für ROS1 aufgenommen und dafür empfohlen. 2016 hat Pfizer dann die Zulassung für Crizotinib bei ROS-Patienten in Europa und somit auch in Deutschland erhalten. Damit können ROS1-Patienten in Deutschland im Label behandelt werden.

Das führt nun zu einem Dilemma: Auf der einen Seite ermöglicht die Zulassung eine Verordnungssicherheit für ROS1-Patienten; eine Off-Label-Anwendung nach den Leitlinien ist nicht notwendig, ROS1-Patienten sind im Label. Die klinische Datenlage für Crizotinib bei ROS1 war so klar, dass die Zulassung und die Empfehlung in mehreren medizinischen Leitlinien auf Basis der einarmigen Studie erfolgten. Wir sind uns bewusst, dass diese Evidenzbasis im Rahmen der Nutzenbewertung schwierig ist, aber Pfizer ist der Auffassung, dass Crizotinib auch für diese Indikation einen Zusatznutzen hat. Wir sind fest davon überzeugt, dass Crizotinib auch für ROS1-Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Chemotherapie, einen Zusatznutzen hat.

Des Weiteren möchten wir heute gerne mit Ihnen über die Patientenzahl sprechen. Wir sind davon überzeugt, dass die Patientenzahl, die wir im Dossier angegeben haben, eine für diese Patientengruppe realistische und adäquate Patientenzahl ist. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Ich würde gern an Herrn Dr. Hagen Krüger übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Krüger, dann untermauern Sie die feste Überzeugung der Firma Pfizer, bevor wir dann zu den Patientenzahlen kommen. – Glaube, Hoffnung, Liebe. – Bitte schön.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Das Medikament Xalkori wurde weltweit vor dem Hintergrund überzeugen der klinischer Aktivität bei ROS1-positivem metastasiertem Lungenkarzinom auf Basis von einarmigen Studiendaten zugelassen, wie Herr Leverkus schon ausführte. Crizotinib ist ein Hemmer der onkogenen ALK- und ROS1-Tyrosinkinasen. Gen-Rearrangements führen bei beiden onkogenen Fusionskinasen zur Überaktivierung, die das Tumorwachstum antreibt. 2007 wurde gezeigt, dass Zelllinien mit ROS1-Rearrangement auf eine Hemmung der ROS1-Tyrosinkinasen ansprechen. Die pivotale Studie PROFILE 1001 wurde daraufhin um eine zusätzliche einarmige Kohorte für Patienten mit ROS1-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom erweitert. Vor dem Hintergrund der geringen Inzidenz des ROS1-Rearrangements von circa 1 Prozent war dies der damals beschrittene Weg, zügig klinische Evidenz bei dieser seltenen Tumorart zu sammeln.

Klinische Daten zur Wirksamkeit von Crizotinib bei dieser Tumorart wurden erstmals 2012 präsentiert, und erste Lungenzentren begannen, die für diese hochwirksame Therapie notwendige ROS1-Testung zu etablieren. Zu diesem Zeitpunkt waren die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crizotinib beim ALK-positiven NSCLC in der Fachwelt gut bekannt. Vor diesem Hintergrund bestätigte auch die EMA die regulatorische Akzeptanz der einarmi-

gen Kohorte aus der Studie PROFILE 1001 und erteilte 2016, wie wir gehört haben, die Zulassungserweiterung beim ROS1-positiven NSCLC.

Die Zulassung von Crizotinib bei ROS1-positiven Patienten hat große praktische Bedeutung: Einerseits erhöht sich die Chance von Patienten, auf das Merkmal ROS1 getestet zu werden, dramatisch und damit auch die Möglichkeit, Zugang zu dieser effektivsten Therapie zu erhalten. Andererseits ergibt sich, wie Herr Leverkus schon ausführte, für die behandelnden Ärzte die Verordnungssicherheit, da die Off-Label-Problematik beseitigt wurde.

Die Subpopulation ROS1-positives NSCLC wurde erstmals in der Patientenkohorte der Studie PROFILE 1001 genauer charakterisiert. Vorher bestand keine Notwendigkeit zur Testung und auch zur systematischen Analyse dieser Subpopulation, da dies keine therapeutische Relevanz hatte. Nach Vorliegen der eindrucksvollen klinischen Daten aus der einarmigen Kohorte gab es auch nach Gesprächen mit Klinikern keine gute medizinische Rationale mehr, Patienten mit ROS1-Rearrangement einer vergleichenden Studie mit schlecht verträglicher Chemotherapie im Vergleichsarm zu unterziehen. Dies führt uns, wie Herr Leverkus ausführte, für die Nutzenbewertung in das bereits benannte Dilemma, da die Zulassung in dieser seltenen Tumorentität nicht auf Basis einer randomisierten, kontrollierten Studie erteilt wurde. Anders als das IQWiG sind wir dennoch davon überzeugt, dass die heterogene Datenlage, die nach der Entdeckung von ROS1 retrospektiv gesammelt wurde, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigt.

Drei relevante Aspekte möchte ich für die Bewertung nochmals hervorheben, erstens die Homologien zwischen ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC-Subtyp, zweitens die Wirksamkeit der zweckmäßigen Chemotherapie bei ROS1-positivem metastasiertem NSCLC und drittens die Evidenz aus dem intraindividuellen Vergleich bei ROS1-positiven Patienten der Studie PROFILE 1001.

In der schriftlichen Stellungnahme haben wir die präklinische und klinische Homologie zwischen ALK-positiver und ROS-positiver NSCLC-Kohorte näher erläutert. Die Kinasedomänen von ROS1 und ALK sind zu circa 80 Prozent identisch. Crizotinib bindet an beide Domänen mit hoher Affinität und mit vergleichbaren Hemmkonzentrationen, was Ausdruck der hohen Homologie ist. Für beide NSCLC-Kohorten zeigen sich auch ähnliche Patientencharakteristika wie Adenokarzinom-Histologie, jüngeres Alter und eine hohe Prävalenz bei Nichtrauchern. Ebenfalls zeigen sich unter Crizotinib-Therapie bei beiden NSCLC-Subtypen klinisch eine vergleichbare Zeit bis zum Ansprechen und ähnlich hohe Ansprechraten. In beiden NSCLC-Subgruppen ist weiterhin ein sehr vergleichbares Verträglichkeitsprofil von Crizotinib beschrieben, und die Verträglichkeit ist besser als bei Chemotherapie.

Hinsichtlich des Punktes 2, der Wirksamkeit der zweckmäßigen Chemotherapie, belegt die aktuell verfügbare Literatur eine besondere Wirksamkeit von pemetrexedhaltiger Chemotherapie bei ROS1-positivem Lungenkarzinom. Dies ist auch für Patienten bei ALK-positivem Lungenkarzinom der Fall. Darüber hinaus wurde Ende letzten Jahres erstmals ein indirekter Vergleich einer ROS1-Patientenkohorte veröffentlicht. Bei diesem Vergleich wurde einerseits die Wirksamkeit pemetrexedhaltiger Chemotherapie gegenüber anderen Chemotherapien, andererseits aber auch die Überlegenheit von Crizotinib gegenüber pemetrexedhaltiger Chemotherapie demonstriert.

Diese neuen Daten fügen sich schlüssig in den dritten Punkt ein, die eingereichten Daten zum intraindividuellen Vergleich bei ROS1-positiven Patienten der Studie PROFILE 1001 hinsichtlich Wirksamkeit. Hinsichtlich Wirksamkeit zwischen vorhergehender Chemotherapie

und den Ergebnissen unter Crizotinib-Therapie zeigt sich: Bei denselben Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positiven Lungenkarzinom wurde selbst in späterer Therapielinie unter Crizotinib eine höhere objektive Ansprechrates als unter der zuvor verabreichten Chemotherapie erreicht.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluss, dass die verfügbare Evidenz in der Indikation ROS1-positives Lungenkarzinom bei dieser seltenen Tumorentität für Crizotinib in der Gesamtschau einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Krüger. – Ich will jetzt nur noch etwas nachtragen, damit wir es auch im Protokoll haben, weil es eben von Herrn Leverkus angesprochen worden ist: Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme die Patientenzahlproblematik präzisiert. Ich sage dies, damit wir das abgehakt haben. Sie sagen, dass die Angaben des IQWiG zu den Patientenzahlen eine deutliche Überschätzung darstellen, die überprüft und korrigiert werden müssten, weil das IQWiG von 586 Patienten im Anwendungsgebiet b laut IQWiG ausging versus 480 Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die wir im G-BA-Beschluss adressiert haben, und dies, sagen Sie, könne so nicht zusammenpassen. Wir schauen uns die Zahlen also noch einmal an. – Nur deshalb, damit das eben jetzt an dieser Stelle auch eingeführt ist. – Fragen, bitte! – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Meines Erachtens ist uns allen hier die Problematik in dieser Bewertung bewusst, ebenso die Schwierigkeit, bei einer derart kleinen Patientenzahl – darüber, wie klein sie wirklich ist, scheinen die Meinungen auseinanderzugehen – eine große randomisierte Studie vorzulegen. Was ich an Ihrem Dossier aber dennoch als enttäuschend empfand – anders kann ich das eigentlich nicht formulieren –, ist dann doch der Mangel an Evidenz, die Sie uns vorgelegt haben. Sie haben eine Reihe von Annahmen aufgestellt, um eben die Situation zu heilen, dass Sie keine direkt vergleichende Studie haben, und haben zu diesen Annahmen eigentlich durch die Bank keine Evidenz vorgelegt. Das war ja etwas, was wir auch in unserer Nutzenbewertung beschrieben haben. Sie versuchen, zwei Wege zu gehen, um die Frage zu beantworten, die die Nutzenbewertung hat, und die Frage ist eben nicht, ob es ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gibt, so wie es in der Zulassung ist, sondern sie lautet: Wie verhält sich der Effekt von Crizotinib im Vergleich zu dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Sie identifizieren einarmige Studien. Daher wäre natürlich der erste mögliche Weg gewesen, einarmige Studien oder was auch immer bei ROS2-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren und dies gegenüberzustellen. Das wäre ein möglicher Weg gewesen. Diesen Weg sind Sie nicht gegangen. Sie haben keine Recherche nach Evidenz für ROS2-Patienten unter der Chemotherapie gemacht und vorgelegt, um da zu einem Vergleich zu kommen. Sie haben jetzt in der Stellungnahme eine Recherche vorgelegt, die aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar ist, weil Sie die Studien, die wir orientierend identifiziert haben, nicht identifiziert haben. Also, diese Recherche hilft uns nicht weiter.

Der zweite Weg, den Sie zu gehen versuchten, bestand darin, eine Analogie zu den Patienten mit einer ALK-Mutation herzustellen. Da beziehen Sie sich auf zwei Argumentationslinien. Sie sagen zum einen, die Patientencharakteristika zwischen Patienten mit ROS- und ALK-Mutation seien ähnlich, und Sie sagen zum anderen, beide Patientengruppen hätten eine ähnliche Prognose unter Chemotherapie. Wenn diese Annahmen stimmen, würden Sie auf die RCTs bei den Patienten mit ALK-Mutation zugreifen. Für diese beiden Annahmen,

die ja ganz essenziell sind, damit Sie den nächsten Schritt gehen können, nämlich, die Daten bei den Patienten mit ALK-Mutation für unsere Fragestellung heranzuziehen, legen Sie ebenfalls bezüglich der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika nur sehr lückenhafte Daten vor, bezüglich der Vergleichbarkeit der Prognose unter Chemotherapie überhaupt keine Daten. Bei allem Respekt für die Schwierigkeit, in der vorliegenden Situation zu einer vergleichenden Nutzenbewertung zu kommen, halte ich das einfach für zu wenig. Das wird der Fragestellung und auch der Schwierigkeit, die dieses Verfahren hier hat, nicht gerecht. – Das ist vielleicht erst einfach ein Ausdruck meiner Enttäuschung über das hier vorgelegte Dossier.

Kommen wir zu den Daten. Wir haben ja dann, weil wir so gar nichts hatten, womit wir arbeiten konnten, entgegen unserer Verpflichtung in diesem Verfahren eine orientierende Recherche durchgeführt und eben diese beiden Punkte bearbeitet, die Sie als Annahme in den Raum gestellt haben, nämlich, dass die Patientencharakteristika von Patienten mit ROS- und ALK-Mutation ähnlich sind und dass der Therapieverlauf unter Chemotherapie vergleichbar ist. Aus unserer Sicht zeigen die Daten dies nicht. Bezüglich der Patientencharakteristika lässt sich weder nachweisen, dass sie vergleichbar sind – das ist die Annahme, auf der Ihre Bewertung beruht –, noch lässt sich eindeutig nachweisen, dass die unterschiedlich sind; die Datenlage ist einfach zu lückenhaft. Das ist natürlich ein Problem, wenn ich mit diesen einarmigen Studien eine Bewertung durchführen möchte.

Bei dem Therapieverlauf unter Chemo ist die Datenlage ebenfalls dünn. In den Daten, die es gibt, sehen wir aber zumindest Hinweise, unter anderem auch aus der Arbeitsgruppe von Herrn Wolf, wenn ich das richtig verstehe, dass die Prognose der Patienten mit ALK- und ROS-Mutation durchaus unterschiedlich ist. Das ist natürlich ein Problem, wenn Sie das Nutzenbewertungsverfahren auf Daten von Patienten mit ALK-Mutation stützen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wolf, sollen wir bei Ihnen mit der zweiten Frage anfangen, weil sie sofort an Sie adressiert war? Vielmehr war es keine Frage, sondern eine Feststellung. Frau Wieseler hat ja hier adressiert, sie meine, dass insbesondere Ihre Arbeitsgruppe eben doch eine Unterschiedlichkeit in den Therapieverläufen unter Chemo als möglicherweise erkennbar bezeichnet habe. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Ja, da hat sie recht. Die Patienten sprechen besser auf Chemotherapie an, haben noch höhere Ansprechraten als Patienten mit ALK; das ist von unserer Arbeitsgruppe gezeigt. Es gibt noch eine chinesische Arbeit vom letzten Jahr, die das zeigt: Die Ansprechrate auf das Pemetrexed betrug in dieser Arbeit 40 Prozent, auf das Crizotinib allerdings 80 Prozent. Das heißt, es ist durchaus so, wie Sie sagen: Diese Patienten sprechen besser auf Chemotherapie an, aber sie sprechen eben noch einmal deutlich besser auf Crizotinib an. Deswegen sollte man vielleicht Folgendes auseinanderhalten: die Vergleichbarkeit mit ALK, das Ansprechen, und die Vergleichbarkeit mit der ALK-Population hinsichtlich der Toxizität. Bezüglich des Ansprechens gibt es wohl diesen Unterschied. Trotzdem sind die Daten meines Erachtens eindeutig.

Allerdings gibt es nur einarmige Studien. Ich kann aus eigener Erfahrung sagen, es ist eine riesige Herausforderung, auch schon eine einarmige Studie zu machen. Wir haben die einzige prospektive europäische Studie nach der amerikanischen gemacht, und um 34 Patienten einzuschließen, mussten wir 6.000 Patienten screenen. Das konnten wir nur machen, weil

die spanische Arbeitsgruppe in der Durchsatztypisierung von Patienten sehr erfahren ist. Interessant ist aber folgender Aspekt: Bei diesen verschiedenen Daten aus einarmigen Studien entsprechen sich die Ergebnisse absolut, so die Ansprechraten in der amerikanischen Studie mit 72 Prozent und bei uns mit 70 Prozent. Es gibt das französische AcSé-Programm, bei dem man versucht, den Patienten schon vor der Zulassung Medikamente zukommen zu lassen, das die gleichen Ansprechraten zeigt. Das ist meines Erachtens eigentlich schon eine sehr starke Evidenz, dass es ein sehr wirksames Medikament ist.

Ein zweiter Aspekt ist die Toxizität. Da muss man sagen, dass es zwar auch relativ kleine Fallzahlen im Vergleich zu ALK sind, aber die Ergebnisse sehr konsistent sind. Wenn man in die amerikanische Studie schaut, so gibt es bei den schwereren Nebenwirkungen, also Grad 3, die nicht Laborveränderungen sind, eigentlich nur eine einzige, nämlich das Erbrechen mit 2 Prozent. Das ist in unserer prospektiven Studie genau das Gleiche. Es gibt also extrem wenig Grad-3-Nebenwirkungen; es ist ein sehr gut verträgliches Medikament.

Es gibt vielleicht noch einen dritten Aspekt – obwohl es da methodisch nicht ganz so sauber ist, sage ich es jetzt trotzdem –, was den Mehrwert aus klinischer Sicht auch noch einmal unterstreicht: Die ROS1-Patienten sind eine etwas spezielle Gruppe. Sie sind extrem gut organisiert, es gibt eine ROS1-Selbsthilfegruppe in Deutschland, in der ungefähr 30 Patienten sind; 20 haben sich auf unserem Patiententag am Samstag in Köln getroffen. Sie sind auch international vernetzt. Es gibt eine Facebook-Gruppe ROS1-positiver Patienten, 130 Patienten, die auch ihre Krankheitsverläufe zur Verfügung stellen. Das sind Patienten, die alle schon zwei, drei Chemotherapien bekommen haben und jetzt zum Teil zwei, drei Jahre in der Remission sind; bei der Patientin, die Ihnen geschrieben hat, die ein Statement für den G-BA verfasst hat, sind es schon viereinhalb Jahre. Dies ist vielleicht noch ein weiterer Aspekt des Zusatznutzens neben einer hohen Wirksamkeit und einer exzellenten Verträglichkeit, dass es auch in dieser verzweifelten Situation, wenn eine Chemotherapiebehandlung schon stattgefunden hat, noch einmal solche langen krankheitsfreien Überleben gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht, Herr Wolf, können Sie ja auch, wenn Sie gerade schon das Mikrofon hatten, einmal den Versuch einer Quantifizierung der Patientenpopulation vornehmen. Sie haben gesagt, Sie haben so unendlich viele screenen müssen, um dann einmal 30 oder 32 zu kriegen. In der Selbsthilfegruppe sind 30 drin, von denen 20 in Köln waren, das ist toll. Wie viele Patienten haben wir denn so etwa nach Ihrer Wahrnehmung, nach Ihrer Schätzung in der Bundesrepublik?

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Der Anteil an allen Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs ist 1 Prozent. Das heißt, wenn wir 50.000 Neuerkrankungen haben, nehmen wir vielleicht 20 Prozent für die Kleinzeller weg. Dann haben wir 40.000 Neuerkrankungen, und davon 1 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 1 Prozent, danke. Da liegen wir mit den 400 ja doch relativ gut. Dann ist es gar nichts Besonderes. – Bitte?

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Ja, das sind jetzt alle, das sind Metastasierte und nicht Metastasierte, aber 80 bis 85 Prozent sind ja bei Erstdiagnose metastasiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann streiten wir jetzt schon einmal über die Patienten. Wer von den beiden, Herr Wörmann oder Herr Griesinger, wer möchte?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, wir waren immer von den 1 Prozent ausgegangen. Wenn wir jetzt die Kölner Zahl angucken, dass Sie von über 6 000 Patienten 30 herausgesucht haben, dann waren es 0,5 Prozent, wenn das so ist.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Moment! Wir haben gesagt: Wir müssen 6.000 screenen. Man kriegt ja nicht jeden Patienten, der positiv ist, in eine Studie. Wir sind sehr optimistisch, weil das zeigt, wie motiviert die Patienten sind, in eine Studie zu gehen. Das macht man sonst nie so. Wir sind davon ausgegangen, dass wir 50 Prozent der Patienten, die wir in Europa identifizieren, auch in die Studie bekommen, und es war genau so. Also, dann passt das wieder.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Etwa ein Viertel der ALK-positiven Patienten sind ROS-positiv. Ich denke, das kann man grosso modo sagen.

(Zuruf: Zwischen 100 und 400!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay; also Bandbreite zwischen 100 und 400. – Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich würde gerne an dieser Stelle noch einmal auf die Dossievorlage verweisen. Darin steht, dass es darum geht, die Patienten zu bestimmen, die für eine Behandlung mit Crizotinib gemäß Zulassung infrage kommen. Ich glaube, ein Punkt, an dem Sie sich auch gestoßen haben, ist Folgendes: Sie haben hier die Anzahl der Patienten mit ROS1-Status bestimmt, die getestet sind, und wir haben gesagt, dass wir grundsätzlich eigentlich davon ausgehen, dass jeder, der diese Mutation hat, für die Behandlung infrage kommt, unabhängig davon, ob er getestet ist oder nicht. Jetzt aber noch meine Frage: Wie stabil halten Sie denn die von Ihnen angesetzte Testrate von 30 Prozent? Kann man sie als konstant ansehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gillhaus.

Frau Gillhaus (Pfizer): Zu Ihrer ersten Anmerkung: Bezüglich der Testrate ist es so, dass die Patienten, bevor sie mit Crizotinib behandelt werden dürfen, auf den ROS1-Status getestet werden müssen, da ansonsten ja gar nicht bekannt ist, dass sie ROS1 haben. Es muss einfach ein validiertes Testverfahren für die Patienten durchgeführt werden, dass sie diese ROS1-Mutation haben. Das heißt, der Test muss durchgeführt werden, weswegen wir auch die Testrate bei der Herleitung der Patientenzahl mit berücksichtigen.

Zu der Frage zur Testrate mit den 30 Prozent: Es ist ja so, dass die ROS1-Mutation und -Testung wahrscheinlich noch am Anfang steht. Es wird dort vielleicht noch eine Entwicklung geben; sie aber vorherzusagen ist nicht möglich. Das sind die Daten, die wir aktuell verwenden konnten.

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

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne noch einmal auf die Frage zurückkommen, welche Studien in der vorliegenden Situation möglich gewesen wären. Sie haben beschrieben, dass Sie

zu einem bestimmten Zeitpunkt begonnen haben, die Patienten mit der ROS-Mutation als weiteren Arm in die Studie 1001 einzuschließen; nach unserer Information war das im November 2009. Sie haben im September 2009 einen RCT mit Patienten mit ALK-Mutation gestartet, die Studie 1007, sodass für mich die Frage ist, warum Sie zu diesem Zeitpunkt, da Sie ja offensichtlich eine Studie, einen RCT bei Patienten mit ALK-Mutation für möglich, verantwortlich, machbar gehalten haben, diese Gelegenheit nicht ergriffen haben, auch Patienten mit ROS-Mutationen in diese Studie einzuschließen, um einfach eine interpretierbare Evidenz zu generieren.

Das war auch nicht der letzte RCT, den Sie in Patienten mit ALK-Mutation begonnen haben. Sie haben dann im Januar 2011 die Studie 1014, einen RCT mit Patienten mit ALK-Mutation, begonnen und im September 2012 eine weitere randomisierte Studie mit Patienten mit ALK-Mutationen, die Studie 1029 mit asiatischen Patienten.

Für mich ist folgender Sachverhalt ein wenig fragwürdig: Sie haben, nachdem Sie die Patienten mit ROS-Mutationen als mögliche Patientenpopulation für das Präparat identifiziert haben, drei RCTs mit Patienten mit ALK-Mutation laufen lassen, wobei Sie eben Crizotinib gegen den Chemotherapiestandard verglichen haben; aber Sie haben die Gelegenheit nicht genutzt, hierbei auch belastbare Evidenz für Patienten mit der ROS-Mutation zu generieren. Das bringt uns zu der Situation, in der wir heute sind, dass wir keine wirklich vergleichende Evidenz haben. Ist nie in Erwägung gezogen worden, Patienten auch in diese RCTs einzuschließen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Die Antwort darauf ist im Zeitablauf zu sehen. 2009 betrug die bekannte Inzidenz 1 Prozent – manche sagten auch, weniger als 1 Prozent –, und die Inzidenz von ALK ist schlichtweg viermal höher. Das heißt, ALK ist an der Grenze der Machbarkeit einer randomisierten Studie. Bei ROS war es eine Abwägung zwischen den Alternativen, jemals zu einer Zulassung zu kommen, versus randomisierte Studie. Zu diesem Zeitpunkt war nach der Abwägung, zügig klinische Evidenz zu sammeln, die Entscheidung für eine einarmige Kohorte getroffen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung? – Frau Glastetter.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer): Eine Klarstellung: Das muss man sich wirklich im chronologischen Kontext genau anschauen. Die ersten Daten aus der Phase-I/II-Studie für die ALK-Kohorte wurden 2009/2010 in der Plenary Session der ASCO vorgestellt, die überhaupt erste einarmige Studie, die dort vorgestellt wurde. Anschließend wurden auch schnell randomisierte Studien für die ALK-positiven Patienten aufgesetzt. Erstmalig Daten aus einer Studie – aus der Studie 1001 für ROS1-positive Patienten – wurden 2012 vorgestellt. Damals gab es dann schon erste Ergebnisse aus der vergleichenden Studie für ALK. Insofern gibt es da auch eine gewisse Koinzidenz der verfügbaren Evidenz, als dann eben der Zug praktisch zeitlich abgefahren war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sebastian, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Sebastian (AIO): Ja, ich habe zwei Punkte. – Zuerst einmal zur Testrate: Mittlerweile haben wir in unseren Guidelines – auch in der bald erscheinenden S3-

Guideline – die ROS1-Testung vor Erstlinientherapiebeginn empfohlen, und wenn wir uns jetzt unsere ersten CRISP-Registerdaten angucken, so sind wir mittlerweile schon relativ gut. Wir nähern uns bei der ROS1-Testung der ALK-Testung, wir sind bei etwa 70 Prozent, kleines Patientenkollektiv.

Ein Kommentar noch zu einer randomisierten Studie von ROS1-Patienten: Da muss man schon einmal etwas zwischen Wunsch und Machbarkeit unterscheiden. Die größte bislang durchgeführte und publizierte Studie ist die Mazières-Studie. Sie hat zunächst einmal 12.000, 13.000 Patienten aufgenommen und dann nach dem Merkmal geguckt; ein Drittel dieser Patienten konnte dann randomisiert werden. Selbst wenn wir die größte bislang publizierte Studie nehmen würde, kämen wir nach den EUCROSS-Daten, die ja ganz realistisch sind, auf eine Patientenzahl von 60, 65, 70. Da können wir noch keine Evidenz machen. Ich glaube wirklich, dass wir in diesen extrem kleinen Indikationen keine randomisierten klinischen Studien machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sebastian. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Das ist ja immer so eine Frage: Wer macht wann klinische Studien? Bei der Kinder-onkologie habe ich natürlich sehr kleine Patientenzahlen und mache trotzdem randomisierte Studien.

(Zuruf: Nicht mehr!)

– Also, wenn ich mir zum Beispiel die ALL im Kindesalter angucke, so ist die Patientenzahl viel tiefer, und in Bezug auf Wilms-Tumoren haben wir damals randomisierte klinische Prüfungen gemacht. Wenn ich Clinical Trials angucke, dann gibt es 20 klinische Prüfungen zu einer so seltenen Entität, die da erfasst sind. Das verstehe ich irgendwie alles gar nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann und dann Frau Wieseler.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erster Punkt kurz dazu: Als Pädiater sind wir relativ nahe dran. Wir haben ja leider inzwischen die Rate randomisierter Studien auf unter 50 Prozent heruntergefahren, auch wegen der Schwierigkeiten der Durchführung und wegen der relativ raschen Schlagzahl bei neuen Arzneimitteln. ALL ist zwar selten, aber die letzte ALL-Studie ging über elf Jahre und war zudem eine multizentrische Studie, an der sogar südamerikanische Zentren teilgenommen haben. Das macht es nicht ganz einfach.

Ich bedanke mich für die Nachdenklichkeit hier. Ich glaube, es fällt uns nicht leicht zu sagen, wir verzichten in bestimmten Indikationen auf randomisierte klinische Studien. Das darf, glaube ich, auf keinen Fall so passieren.

Ich glaube, hier bestehen zwei Voraussetzungen, die seltener sind. Die erste Voraussetzung ist: Wir fangen nicht mit einem neuen Arzneimittel an, sondern mit einem Arzneimittel, von dem wir zumindest schon in einer größeren Zahl etwas zur Sicherheit und Verträglichkeit wissen. Das macht es ein bisschen anders als mit anderen Präparaten. Ich glaube, wir würden jetzt nicht die Tür öffnen wollen, um zu sagen, bei seltenen Indikationen verzichten wir komplett auf vergleichende Studien. Hier haben wir zumindest schon einmal Daten aus anderen Indikationen, wobei es in diesem Fall mit Chemotherapie verglichen wird, sodass wir auch bei unserer Patientenaufklärung ihnen zumindest sagen können, worauf sie sich einlassen. Das ist anders, als wenn man mit einem komplett neuen Präparat arbeitet.

Die zweite, meines Erachtens ganz kritische Voraussetzung ist, dass wir ein genau definiertes molekulares Target haben. Auch das ist anders, als wir das bei anderen Entitäten haben. Ich würde so etwas auch nie für eine Krankheit empfehlen, die nur selten und in sich sehr viel heterogener ist. Das ist vielleicht auch der Grund für uns als Rechtfertigung, warum wir von der DGHO es zu dem Thema positiver formuliert und gesagt haben: Ja, es ist ganz schwierig durchzuführen, aber es ist nicht die erste Indikation, erst einmal formal, was am Anfang Off-Label dazu ist, und wir haben ein sehr definiertes molekulares Target. Da denken wir, dass man Register machen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Für mich ist einfach die Abgrenzung zu den Patienten mit ALK-Mutation noch unklar. Es ist richtig, sie sind mit 4 Prozent viermal so häufig; aber das ist jetzt auch nicht wirklich eine sehr große Patientenzahl. Wie gesagt, obwohl in dieser einarmigen Studie bereits positive Ergebnisse gesehen wurden, sind im Anschluss noch drei RCTs gelaufen. In den einarmigen Studien, die jetzt angeführt werden, sind allein in von Pfizer gesponserten Studien – das ist die 1001 und die Goto 2016, wo Sie ja auch Cosponsor waren – insgesamt 180 Patienten behandelt worden. Das ist durchaus eine Patientenzahl, mit der ich ganz sicherlich eine aussagekräftige RCT machen kann; die hätten zudem noch nicht einmal alle da hineingemusst. Ich denke, wenn Sie große Therapieeffekte erwarten, reichen ja auch kleine Patientenzahlen aus, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Ich glaube, wir müssen dies erörtern, weil das eine Diskussion ist, die wir zunehmend führen. In jedem zweiten Artikel zur Onkologie wird beschrieben, dass die Patientenpopulationen immer kleiner werden und sie immer stärker auf bestimmte Mutationen zugeschnitten werden. Ich glaube, wir wären auf dem falschen Weg, wenn wir die kritische Diskussion darüber, wie wir aussagekräftige Evidenz – denn darum geht es im Endeffekt – auch für diese Patienten generieren können, nicht führten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich hätte ich diese Tendenz vor vier, fünf Jahren unterschrieben, dass es immer kleinere Gruppen sind, aber inzwischen glaube ich das schon nicht mehr. Gerade bei den Immuntherapieindikationen sehen wir viel größere Indikationen. Deswegen glaube ich nicht mehr, dass es als Grundtendenz zutrifft, dass wir nur noch in kleinen Subentitäten arbeiten.

Ganz grundsätzlich: Ja, ich bleibe auch bei den randomisierten Studien. Aber Sie haben in unserer Stellungnahme auch gesehen, wir haben relativ sorgfältig recherchiert und haben auch zwei Studien identifiziert, in denen Chemotherapie gegeben wurde. Die eine ist eine rein taiwanesishe Population, die andere ist eine koreanische Population. Wenn wir sie jetzt in einem größeren Maß, was ja möglicherweise realisierbar ist, in Studien hätten und eine zu 80 Prozent asiatische Gruppe bei vielleicht 70 randomisierten Patienten hätten, ergäbe sich für die Diskussion hier ebenso ein Problem. Wir müssen also durchaus gucken, was wirklich machbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Antworten? – Mehr Fragen als Antworten.

(Vereinzelt Heiterkeit)

– Nein, ich sage es in aller Ernsthaftigkeit. Herr Wörmann hat es ja eben angesprochen, und man merkt es ja auch. Frau Wieseler hat am Anfang in ihrem Statement ihre Bedrückung

über die minimale Evidenzlage zum Ausdruck gebracht und hat ja in erster Linie auch kritisiert, dass auf der Basis dessen, was jetzt hier verfügbar ist, dann eben falsche Annahmen oder nicht belegte Annahmen gesetzt wurden, aus denen anschließend Ableitungen getroffen worden sind.

Wir sind hierbei in der Tat an sehr problematischen Punkten; deshalb brauchen wir uns jetzt hier wahrscheinlich nicht gegenseitig vorzuwerfen, was man alles hätte machen können, wenn die Welt anders wäre, oder darüber zu spekulieren, ob die Daten verwertbar gewesen wären, wenn mehr Asiaten darin gewesen wären. Es ist natürlich ein Grenzfall. Aber man muss selbstverständlich aufpassen, dass man eben nicht irgendwann den Rubikon überschreitet und sagt, wenn es dann eben nur wenige sind, dann machen wir es einfach nach Bauch evidenz; denn damit würde es natürlich auch irgendwann etwas problematisch. – Bitte schön, Frau Gillhaus.

Frau Gillhaus (Pfizer): Sie haben es jetzt gerade auch noch einmal angesprochen. Es ist so, dass wir im Rahmen der Stellungnahme erneut Literaturrecherchen durchgeführt haben, sowohl für weitere Untersuchungen zu Crizotinib als auch für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben hierbei keine weiteren Studien als diejenigen identifiziert, die schon entweder im Dossier stehen oder die das IQWiG in der orientierenden Recherche gefunden hatte. Sie haben wir in der Stellungnahme diskutiert, und hier sehen wir ein Bild, was auch für die Vergleichbarkeit sprechen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ja, wie gesagt, die Recherche nach Studien zu ROS-Patienten unter Chemotherapie ist aus unserer Sicht nicht adäquat. Die Recherchestrategie hat aus unserer Sicht Mängel. Sie sehen auch aus der Tatsache, dass Sie mit Ihrer systematischen Recherche weniger Studien identifizieren als wir mit unserer orientierenden Recherche, dass da irgendwo ein Problem liegt. Dieser Mangel ist also aus unserer Sicht nicht behoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Glastetter.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer): Ich habe die verfügbare Evidenz aus medizinischer Sicht auch qualitativ noch einmal gesichtet. Aus meiner Sicht stellt dies eher die Wertigkeit der systematischen Literaturrecherche an sich infrage, weil man per Hand offensichtlich mehr findet und die Suchparameter ja in irgendeiner Form einschränken muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wir nehmen das so zu Protokoll und zur Kenntnis. Frage? – Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Frau Wieseler, hat es denn irgendeine Relevanz, dass wir uns jetzt hier streiten, welche Recherche für die Nutzenbewertung die beste ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, wir streiten uns hier gar nicht; wir unterhalten uns. Streit definiere ich ganz anders, Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Ja, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wusste gar nicht, dass man bei Pfizer so empfindlich ist. Das ist irgendwie anders angekommen. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ja, ich meine, das ist nun einfach der Standard der evidenzbasierten Medizin, dass ich, wenn ich Dinge gegenüberstellen möchte, die Evidenz systematisch vollständig zusammenstelle. Das ist in der Tat auch ein Problem, wenn wir jetzt wieder über diese Bewertung hinausschauen, das wir im Umgang mit nicht randomisierten Studien sehen, also tatsächlich die Möglichkeit, die Basisstandards der evidenzbasierten Medizin sicherzustellen, weil die Berichterstattung und die Recherchierfähigkeit dieser Daten im Vergleich zu RCTs schwierig ist. Wie gesagt, es ist insofern von Bedeutung, als die Qualitätsstandards der Bewertung nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin nicht erfüllt sind. Das ist aus unserer Sicht problematisch.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wir hätten gern der Vollständigkeit halber von der DGHO noch einmal eine Stellungnahme zum Stellenwert von Crizotinib. Wie schätzen Sie das trotz der doch sehr lückenhaften Evidenzlage derzeit ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir empfehlen es zurzeit in der ersten Linie. Wir würden es aber auch tun, wenn wir nur den Hinweis hätten, dass es äquieffektiv wäre, weil die Alternative, die platinhaltige Chemotherapie, so viel schlechter verträglich ist.

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

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Auch nur ganz kurz: Wenn man jetzt, da wir keine randomisierten Studien haben, aber von der besten verfügbaren Evidenz ausgeht, dann halte ich das gar nicht für so unbefriedigend. Es gibt immerhin, was die Effektivität anbelangt, keinen Zweifel daran, sowohl aus ganz konsistenten prospektiven kleinen Studien mit einer kleinen Patientenzahl als auch aus den französischen retrospektiven Daten, dass es ein Medikament ist, das eine sehr hohe Effektivität hat. Wir können nur nicht quantifizieren, um wie viel besser als Chemotherapie es ist. Aber auch daran, dass es besser ist, besteht von den Daten, die es hierzu vergleichend gibt, kein Zweifel, ebenso bezüglich der Toxizität und Verträglichkeit, die ja gerade, wenn wir keine randomisierten Daten aus dem Überleben usw. haben, hier doch eine immer größere Rolle spielen.

In den anderen Diskussionen ist die Datenlage doch exzellent. Das wissen wir doch von den ALK-Patienten. Wir wissen doch aus Untersuchungen an Hunderten Patienten, in denen Crizotinib mit Chemotherapie verglichen wurde, dass es besser verträglich ist, wir wissen, wie gering die Zahl der Grad-3-Nebenwirkungen ist, wir kennen Patient-Reported-Outcome-Daten, wir kennen Lung-Cancer-Symptoms-Core-Daten und was es da alles gibt. Da ist die Evidenz meines Erachtens hervorragend. Insofern wollte ich nur noch einmal sagen: Das war auch für uns der Grund, dies in der S3-Leitlinie als Therapie der ersten Wahl zu empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wolf. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Kann man eigentlich nicht aus den alten Studien zur Chemotherapie die ROS-Patienten nachanalysieren, genauso, wie man das mit Cetuximab gemacht hat, um die Effektgröße noch einmal festzustellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sebastian.

Herr Prof. Dr. Sebastian (AIO): Frau Grell, das ist ein FISH-Verfahren, und ich weiß nicht, ob wir das wirklich an diesem doch sehr alten archivierten Tumormaterial so gut machen können. Vielleicht gibt es da wirklich methodische Probleme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, sagen Sie einmal etwas.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn das ein Hauch von Ansatz für einen Kofinanzierungsvorschlag ist,

(vereinzelt Heiterkeit)

dann würden wir natürlich die AIO außerordentlich gern dabei haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, beim Innovationsfonds brauchen Sie nicht anzutreten, Herr Wörmann – da hacken ja Ihre Freunde schon genug auf Ihnen herum –, wobei wir das heute nicht zu diskutieren brauchen; das machen wir nach der Veranstaltung. – Okay.

Gibt es weitere Fragen? – Solche sehe ich nicht mehr. – Herr Leverkus, wollen Sie oder sonst jemand kurz zusammenfassen? Die Evidenzlage ist dünn, der Patientenpopulation geschuldet, so haben Sie es am Anfang gesagt. Die Zulassungsbehörden haben auf Zulassung gedrängt. Sie sehen die Wirksamkeit, Sie sehen das günstige Nebenwirkungsprofil.

Da ich aber nicht dazu da bin, Ihre Stellungnahme jetzt hier zusammenfassend abzugeben, bitte ich Sie, entweder das zu wiederholen, es zu bestätigen oder selber etwas zu sagen. – Bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Ich könnte es gar nicht besser; vielen Dank, Herr Vorsitzender. Wir gehen davon aus, dass Crizotinib einen Zusatznutzen gegenüber der Chemotherapie hat. Wir haben die klinische Bedeutung von den Kollegen aus den Fachgesellschaften gehört, dass Crizotinib ein sehr wirksames Medikament ist, das sehr sicher ist und von daher die Aussagekraft der klinischen Studien, der einarmigen Studie im konkreten Fall, eben gegeben ist. Wir haben auch gehört, dass wir eine sehr kleine Patientenzahl mit ROS1-Patienten haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja; ganz herzlichen Dank für die Diskussion. - Wir werden das zu wägen haben, was jetzt hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.05 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

sowie

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

Vorgang: 2016-B-072 Crizotinib

Stand: Juli 2016

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

Crizotinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

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

Nutzenbewertungen:

- Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Afatinib: Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nintedanib : Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nivolumab : Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Crizotinib (neues AWG): Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Crizotinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Richtlinien:

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 26. Februar 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

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 7. Mai 2016); Ausgeschlossene Methoden (§ 4):

- Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV
- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie bei Lebermetastasen

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).
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; März 2015)
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. 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	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem

L01BC05 (generisch)	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 L01AA06 (Holoxan®)	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. (Holoxan® Januar 2015)
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (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)
Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)	Alimta ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Alimta in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. Alimta in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. (Alimta®; Februar 2016)
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung: des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (Vinorelbin Hospira 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; lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet. (Giotrif®; März 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. Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. 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 2015)
Nintedanib L01XE31	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach

(Vargatef®)	Erstlinienchemotherapie. (Vargatef®, Januar 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)
Nivolumab L01XC17 (Opdivo®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Opdivo ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. (Opdivo®, Mai 2016)
Ramucirumab L01XC21 Cyramza®	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. (Cyramza®, Januar 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Systematische Recherche:	2
Indikation für die Recherche:	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Ergänzungen/Hinweise zur Auswahl der Literatur:	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	6
Cochrane Reviews	10
Systematische Reviews (Erstlinientherapie)	12
Systematische Reviews (Zweitlinientherapie)	52
Systematische Reviews (beide Therapielinien)	79
Leitlinien	115
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	157
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	160
Literatur	162
Anhang:	168

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde insgesamt auf die letzten 6 Jahre eingeschränkt, eine Initialrecherche erfolgte am 05.06.2015 und eine Folgerecherche wurde am 13.06.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, 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 1270 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 69 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation für die Recherche:

bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Übersicht „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Ergänzungen/Hinweise zur Auswahl der Literatur:

- Die Leitlinien und Systematischen Reviews sind nach Erst- und Zweitlinie geordnet.
- Variationen in den Therapieregimen (z.B. Therapiedauern und zeitliche Abfolgen, Therapiezyklen, Therapiewechsel und ihre Bedingungen) wurden nicht berücksichtigt.
- Publikationen zur Radiochemotherapie wurden nicht eingeschlossen. Ebenso hier nicht berücksichtigt ist die Protonentherapie ist (vgl. G-BA, 2011: Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Abschlussbericht. Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung 13. Januar 2011. Protokollnotiz: Beratungen hierzu sollen 2015 wieder aufgenommen werden).
- Studien zur Erhaltungstherapie wurden nicht eingeschlossen (*Hinweis: Eigene aktuelle Synopse zur Beratung: Durvalumab 2016-B-066*)

- Gelb markierte Literaturquellen stellen neue Evidenz, resultierend aus der Folgerecherche da bzw. beinhalten ergänzend extrahierte Inhalte die relevant für das zu beratende Anwendungsgebiet sind.

Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
AE	unerwünschte Ereignisse (adverse events)
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CCO	Cancer Care Ontario
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DOC	Docetaxel
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
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefitinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GP	Gemcitabin + Cisplatin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	hazard ratio
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechen (overall response)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PAX	Paclitaxel
PEM	Pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PR	Partial response
PS	Performance status

QOL/ QoL	Quality of life
RCT	randomized controlled trial
RR	risk ratio
SACT	systemic anticancer therapy
SR	Systematisches Review
TA	Technology Assessment
TAX	Docetaxel
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	vascular endothelial growth factor
VNB	Vinorelbin
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
WT	wild type

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2015 [23]. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie. Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed <i>oder</i> - Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) <i>oder</i> - Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
G-BA, 2014 [18]. 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	Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 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 19. Juni 2014 (BANz AT 09.09.2014 B2), wie folgt zu ändern: I. Die Ziffer III. der Anlage VI Teil A zur Arzneimittel-Richtlinie wird unter Nr. 1 Buchstabe j „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ wie folgt geändert: Im zweiten Absatz wird nach der Angabe „Stada Arzneimittel AG“ die Angabe „Sun Pharmaceuticals Germany GmbH“ eingefügt. II. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht. Eckpunkte der Entscheidung (Anmerkung: aus den <u>Tragenden Gründen zum Beschluss</u>) Die Firma Sun Pharmaceuticals Germany GmbH hat ... über die Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe Off-Label zu „Carboplatin-haltigen Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie“ die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG ihrer Carboplatin-haltigen Arzneimittel zur Anwendung bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie erklärt.
G-BA, 2013 [22]. 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 –	Anwendungsgebiet: Zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). Zweckmäßige Vergleichstherapie: a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist: Docetaxel oder PEM zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder PEM:

Crizotinib	Anhaltspunkt für einen <i>beträchtlichen</i> Zusatznutzen. Zweckmäßige Vergleichstherapie: b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist: BSC zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC: Ein Zusatznutzen ist <i>nicht belegt</i>.
GBA, 2011 [24]. Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) Abschlussbericht. Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung)	Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2010 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006, S. 4466), zuletzt geändert am 18. Februar 2010 (BAnz. 2010, S. 1784), wie folgt zu ändern: I. In § 4 („<u>Ausgeschlossene Methoden</u>“) werden nach Nummer 3.7 folgende Nummern angefügt: „3.8 Protonentherapie beim operablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom 3.9 Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV“ II. In Anlage II „<u>Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind</u>“ wird nach Nummer 2.2 folgende Nummer 2.3 angefügt: „2.3 Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III Beschluss gültig bis 31. Dezember 2015“
G-BA, 2015 Afatinib [21]. 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 (Beschluss vom 05.11.2015)	AWG: 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. Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zVT

	1) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u> 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) <u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. b) <u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) <u>Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 2) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u> 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) <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Gefitinib oder Erlotinib oder – Docetaxel oder Pemetrexed Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Studienergebnisse nach Endpunkten: 1) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u> Afatinib vs. Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Studie Lux-Lung 3)¹
G-BA, 2016 [20] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -	Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20.07.2015): OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [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 – 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 <i>oder</i> – 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 <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

de Castria TB, et al., 2013 [12]. 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 (first-line) 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): 10/5 017 Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias' tool created by The Cochrane Collaboration: mittlere bis gute Qualität (nur RCTs) Heterogenitätsuntersuchungen: durchgeführt (siehe Punkt 3.): geringe Heterogenitäten
	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

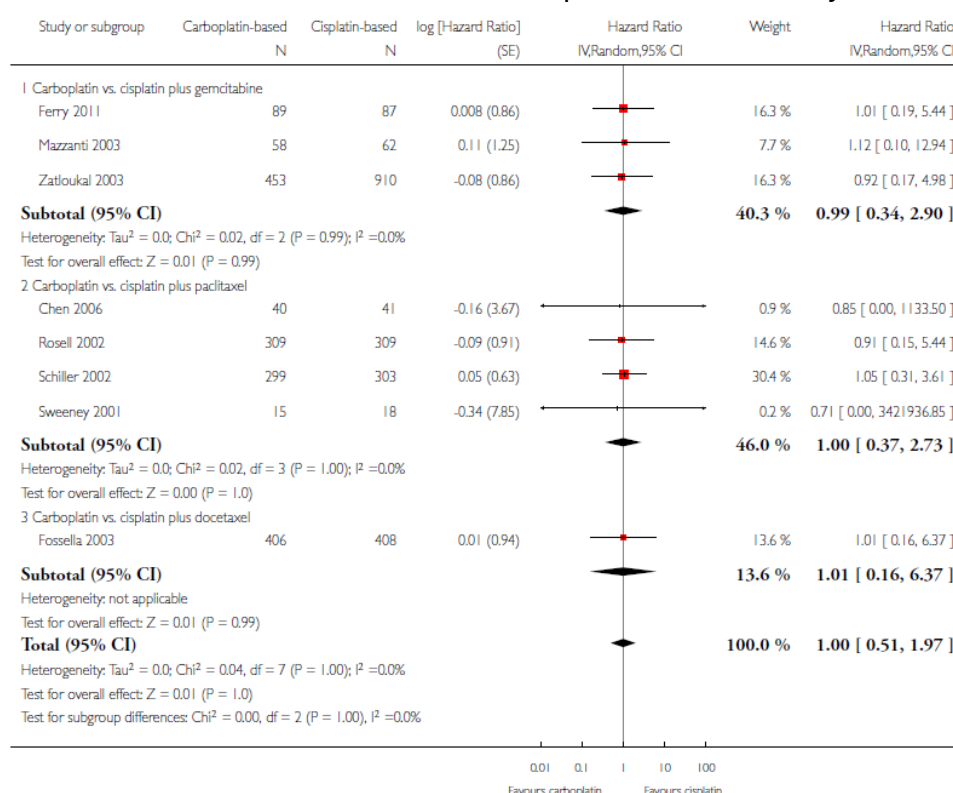
Cisplatin had higher response rates when we performed an overall analysis (RR 0.88; 95% CI 0.79 to 0.99, $I^2 = 3\%$), but trials using paclitaxel or gemcitabine plus a platin in both arms had equivalent response rates (paclitaxel: RR 0.89; 95% CI 0.74 to 1.07, $I^2 = 0\%$; gemcitabine: RR 0.92; 95% 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, $I^2 = 53\%$) and carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.00; 95% CI 1.37 to 2.91, $I^2 = 21\%$) and neurotoxicity (RR 1.55; 95% CI 1.06 to 2.27, $I^2 = 0\%$). There was no difference in the incidence of grade III/IV anaemia (RR 1.06; 95% CI 0.79 to 1.43, $I^2 = 20\%$), neutropenia (RR 0.96; 95% CI 0.85 to 1.08, $I^2 = 49\%$), alopecia (RR 1.11; 95% CI 0.73 to 1.68, $I^2 = 0\%$) or renal toxicity (RR 0.52; 95% CI 0.19 to 1.45, $I^2 = 3\%$).

QoL

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



	4. Anmerkungen/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 (Erstlinientherapie)

Sheng Z, Zhang Y, 2015 [57]. 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 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: patients with previously untreated advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV) Interventionen und Komparatoren: first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib) vs. standard platinum doublet chemotherapy as firstline treatment Endpunkte: Primär: PFS (PFS was measured from the date of enrollment, randomization, or treatment start until disease progression, relapse, or death) Sekundär: OS (OS was measured from the date of enrollment, randomization, or treatment start until death from any cause.) Suchzeitraum: Bis 9/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12/2 160 Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers 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: Cochrane chi-Quadrat Test
	3. Ergebnisdarstellung We found that EGFR-TKIs combined with chemotherapy did confer an

additive PFS advantage over standard chemotherapy both for patients with mutant EGFR tumors (HR 0.54, 95 % CI [0.30, 0.95], $P = 0.03$) and for patients with wild-type EGFR tumors (HR 0.82, [0.68, 0.98], $P = 0.03$), but no survival difference between the treatments in both subgroups.

When using standard chemotherapy as common comparator, indirect comparison indicated that addition of chemotherapy to EGFR-TKIs did confer an additive PFS benefit (HR 0.38, [0.32, 0.46], $p < 0.001$) and survival benefit (HR 0.75, [0.66, 0.85], $P < 0.001$) over EGFR TKIs alone in patients with wild-type EGFR, but showed a PFS disadvantage (HR 1.35, [1.03, 1.77], $p = 0.03$) and a marginal trend toward survival disadvantage (HR 1.16, [0.99, 1.35], $p = 0.06$) compared with EGFR-TKIs alone in patients with mutant EGFR tumors.

Table 1 Demographic characteristics of patients

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

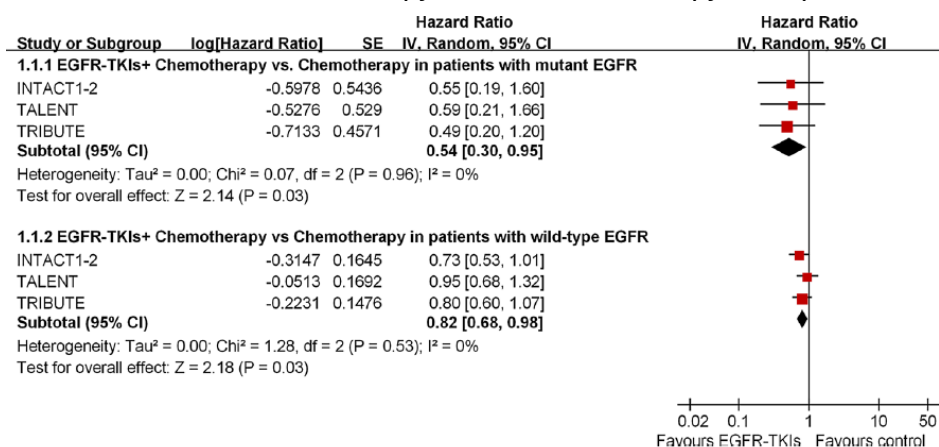
ARMS amplification refractory mutation system, CisG cisplatin-gemcitabine, CP carboplatin-paclitaxel, CV carboplatin-vinorelbine, CisD cisplatin-docetaxel, CG carboplatin-gemcitabine, D docetaxel, EGFR⁺ presence of epidermal growth factor receptor mutation, EGFR⁻ absence of epidermal growth factor receptor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

^a Trials reported in abstract format

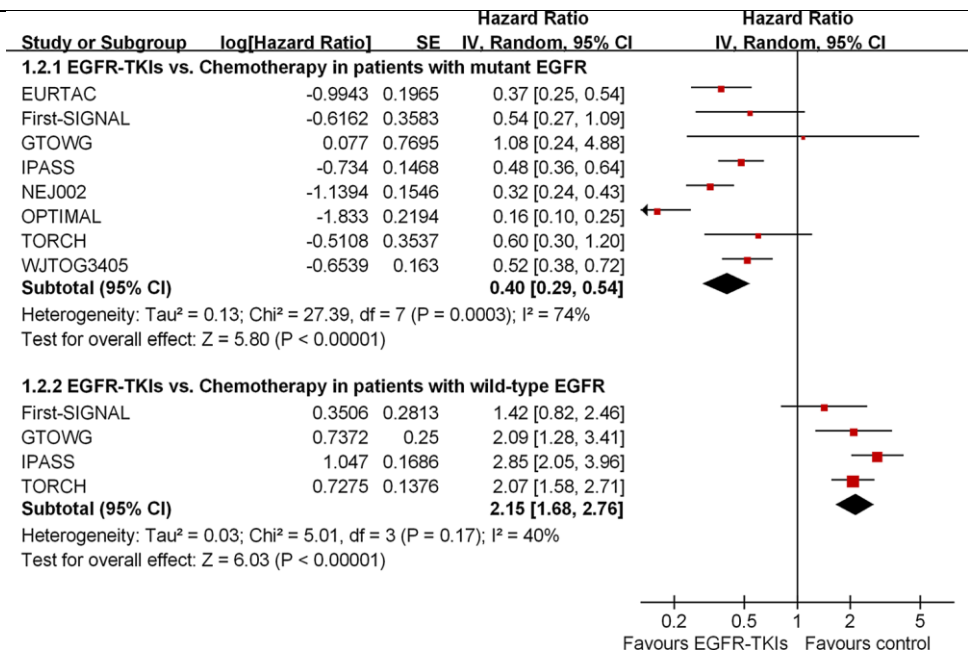
^b Median age not available; mean age calculated instead

PFS: (random-effects model)

EGFR-TKIs added to chemotherapy versus chemotherapy alone)

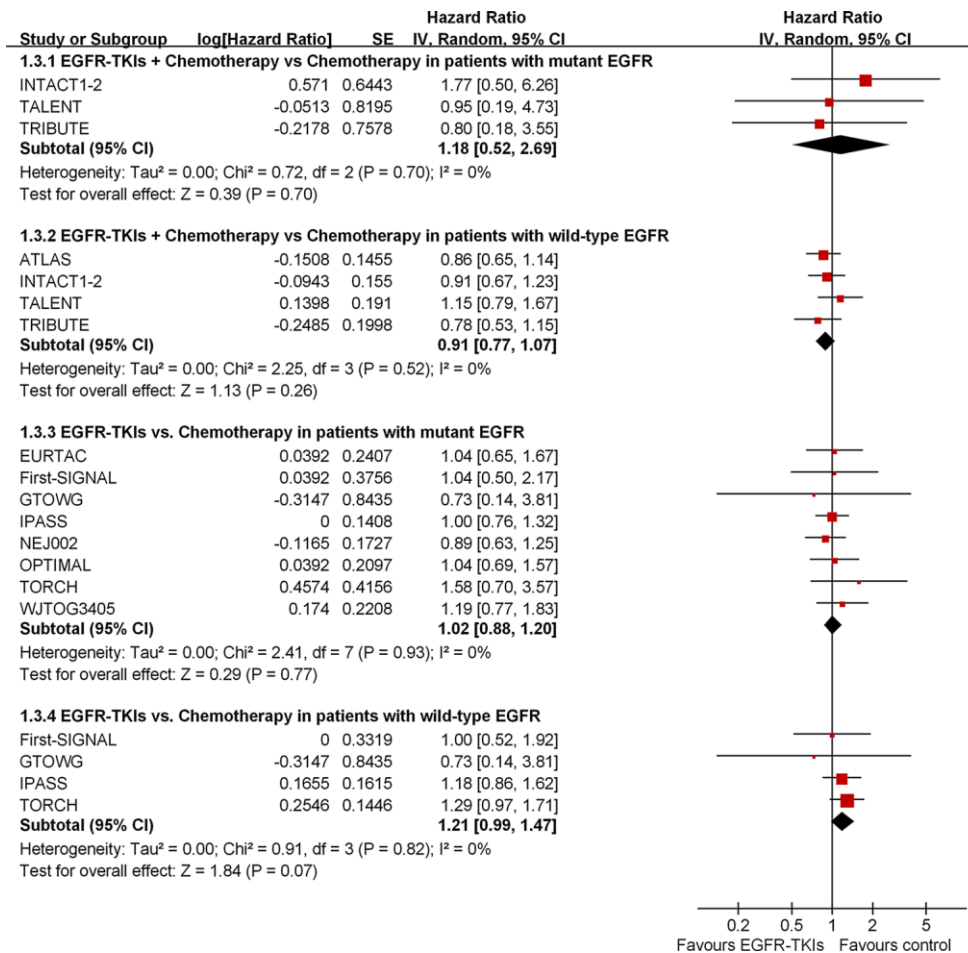


EGFR-TKIs single agent versus chemotherapy



OS: (random-effects model)

EGFR-TKIs arms versus chemotherapy



Indirekter Vergleich:

chemotherapy added to EGFR-TKIs versus EGFR-TKIs single agent

	<table><tr><th>Study or Subgroup</th><th>log[Hazard Ratio]</th><th>SE</th><th>Hazard Ratio</th><th>Hazard Ratio</th></tr><tr><th></th><th></th><th></th><th>IV, Random, 95% CI</th><th>IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><td colspan="5">1.4.1 Indirect comparison on PFS and OS in patients with mutant EGFR</td></tr><tr><td>Overall Survival</td><td>0.145</td><td>0.0778</td><td>1.16 [0.99, 1.35]</td><td></td></tr><tr><td>Progression free survival</td><td>0.3001</td><td>0.1396</td><td>1.35 [1.03, 1.77]</td><td></td></tr><tr><td colspan="5">1.4.2 Indirect comparison on PFS and OS in patients with wild-type EGFR</td></tr><tr><td>Overall Survival</td><td>-0.2849</td><td>0.0645</td><td>0.75 [0.66, 0.85]</td><td></td></tr><tr><td>Progression free survival</td><td>-0.964</td><td>0.0923</td><td>0.38 [0.32, 0.46]</td><td></td></tr></table> 	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Hazard Ratio	Hazard Ratio				IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	1.4.1 Indirect comparison on PFS and OS in patients with mutant EGFR					Overall Survival	0.145	0.0778	1.16 [0.99, 1.35]		Progression free survival	0.3001	0.1396	1.35 [1.03, 1.77]		1.4.2 Indirect comparison on PFS and OS in patients with wild-type EGFR					Overall Survival	-0.2849	0.0645	0.75 [0.66, 0.85]		Progression free survival	-0.964	0.0923	0.38 [0.32, 0.46]	
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Hazard Ratio	Hazard Ratio																																					
			IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI																																					
1.4.1 Indirect comparison on PFS and OS in patients with mutant EGFR																																									
Overall Survival	0.145	0.0778	1.16 [0.99, 1.35]																																						
Progression free survival	0.3001	0.1396	1.35 [1.03, 1.77]																																						
1.4.2 Indirect comparison on PFS and OS in patients with wild-type EGFR																																									
Overall Survival	-0.2849	0.0645	0.75 [0.66, 0.85]																																						
Progression free survival	-0.964	0.0923	0.38 [0.32, 0.46]																																						
	4. Anmerkungen/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. • limitation of the power of indirect comparison • not an individual patient data-based meta-analysis • effect of heterogeneity needs to be taken into account																																								
Luo L et al., 2015 [35]. Comparing single-agent with doublet chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with performance status 2: A meta-analysis	1. Fragestellung This systematic review and meta-analysis was performed to assess the efficacy and side effects between single-agent and doublet chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with performance status 2 (PS2). 2. Methodik Population: cytologically or pathologically confirmed with NSCLC and in clinical stages III–IV Interventionen und Komparatoren: efficacy or toxicity of single-agent chemotherapy with doublet chemotherapy in PS2 patients (when participants received prior chemotherapy or surgery, these studies were excluded; and (v) prior radiation therapy was permitted if it did not encompass the index lesion and it was completed 2 or more weeks before protocol enrollment) Endpunkte: efficacy and toxicity [nicht näher spezifiziert] Suchzeitraum: Bis 7/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (776); RCTs Qualitätsbewertung der Studien:																																								

Jadad scale

Heterogenitätsuntersuchungen: I²

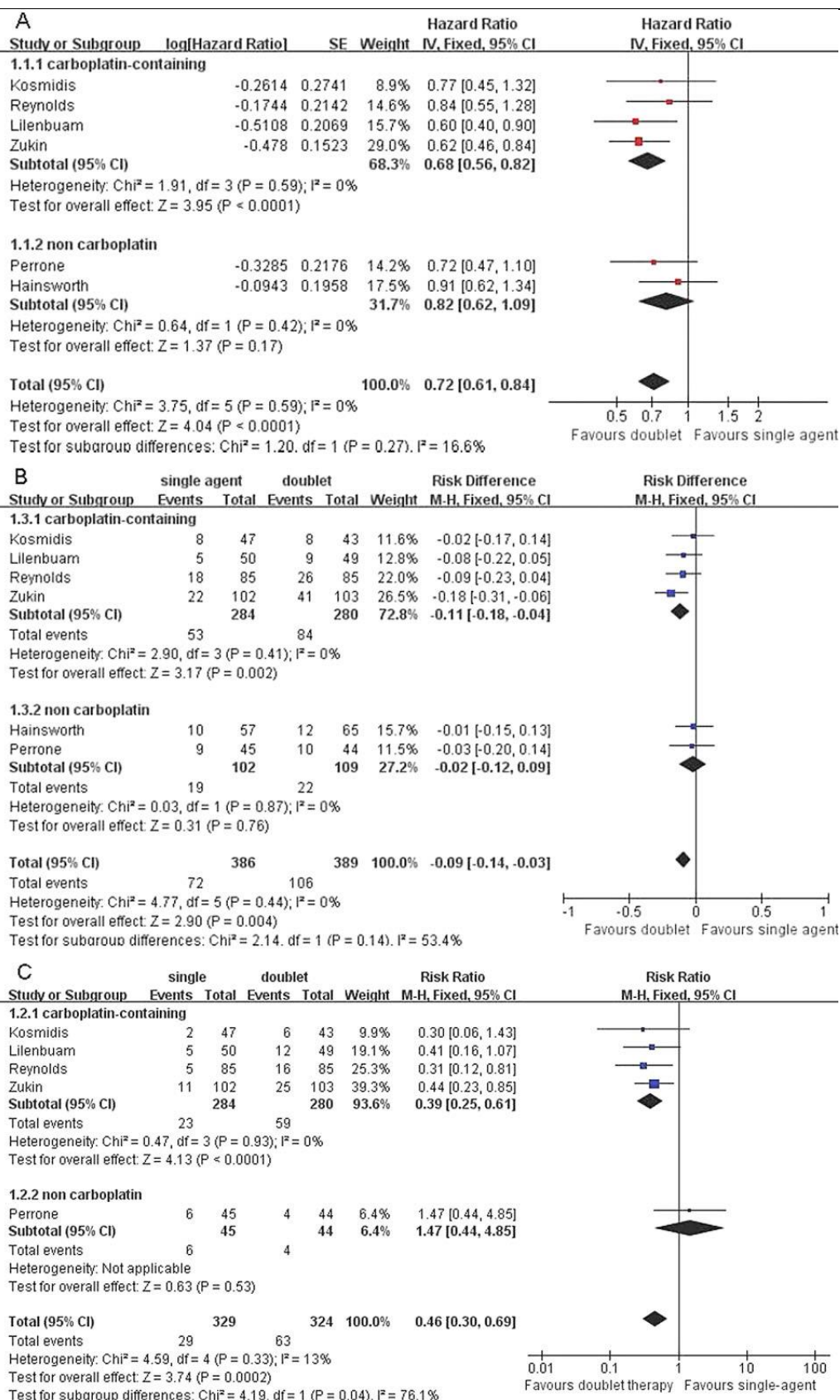
3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Characteristics of included studies

Study	Journal	Jadad scale	Clinical trial phase	Treatment	Case	Median age (year)	Median survival (month)	Objective response rate (%)
Perrone <i>et al.</i> 2004 ⁹	Journal of Clinical Oncology	3	Phase III trial	GEM 1000 mg/m ² NVB 25 mg/m ²	44	>70	5.8	9.1
Lilenbaum 2005	Journal of Clinical Oncology	3	Phase III trial	NVB 30 mg/m ² TAX 225 mg/m ² CBP AUC = 6	45 49	>70 —	3.5 4.7	13.3 24
Kosmidis <i>et al.</i> 2007 ¹¹	Journal of Thoracic Oncology	3	Phase II trial	TAX 225 mg/m ² GEM 1250 mg/m ² d1,d14 CBP AUC = 3	50 43	— 70.5	2.4 6.7	10 14
Hainsworth <i>et al.</i> 2007 ¹²	Cancer	3	Phase III trial	GEM 1250 mg/m ² d1,d14 TXT 36 mg/m ² d1,d8,d15	47 65	73 —	4.8 4.8	4 —
Reynolds <i>et al.</i> 2009 ¹³	Journal of Clinical Oncology	3	Phase III trial	GEM 800 mg/m ² d1,d8,d15 TXT 36 mg/m ² d1,d8,d15 GEM 1000 mg/m ² d1,d8 CBP AUC = 5	57 85	— 72.9	3.9 6.7	— 43.9
Zukin 2013	Journal of Clinical Oncology	2	Phase III trial	d1 GEM 1250 mg/m ² d1,d8 PEM 500 mg/m ² CBP AUC = 5 PEM 500 mg/m ²	85 103 102	75.0 65 65	5.1 9.3 5.3	16.4 24 10

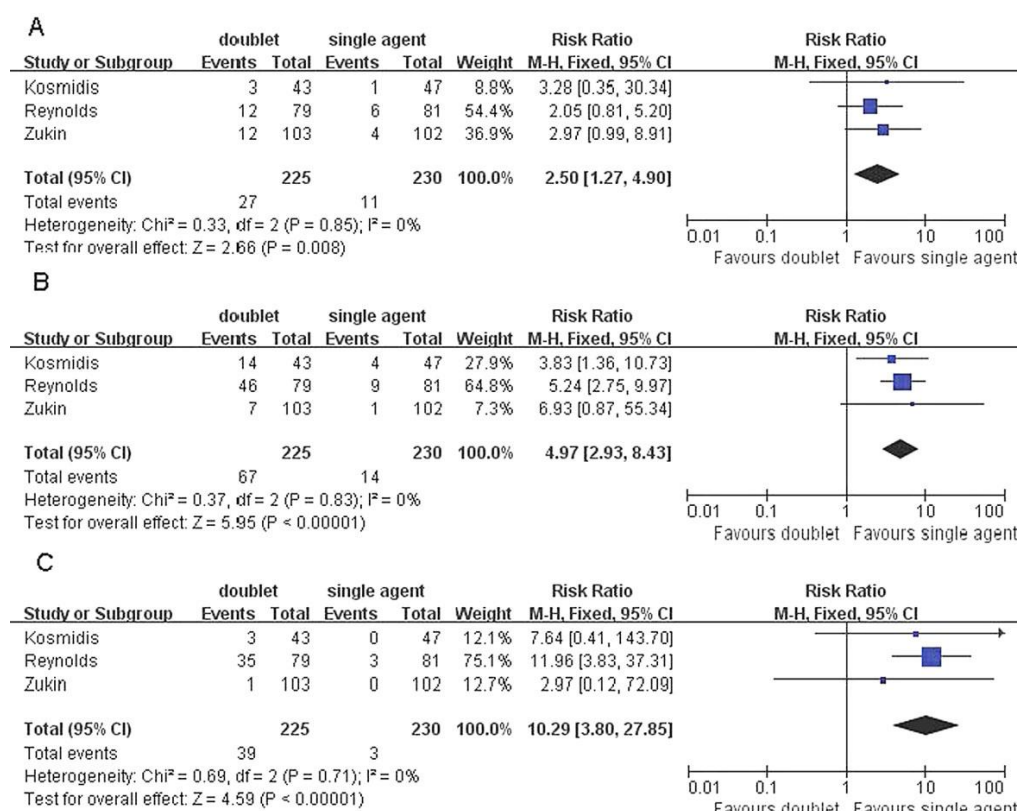
CBP, carboplatin; GEM, gemcitabine; NVB, vinorelbine; PEM, pemetrexed; TAX, paclitaxel; TXT, docetaxel.

Efficacy of single-agent with doublet chemotherapy efficacy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PS2 (a: meta-analysis of OS; b: meta-analysis of 1-year survival rate; c: meta-analysis of ORR).

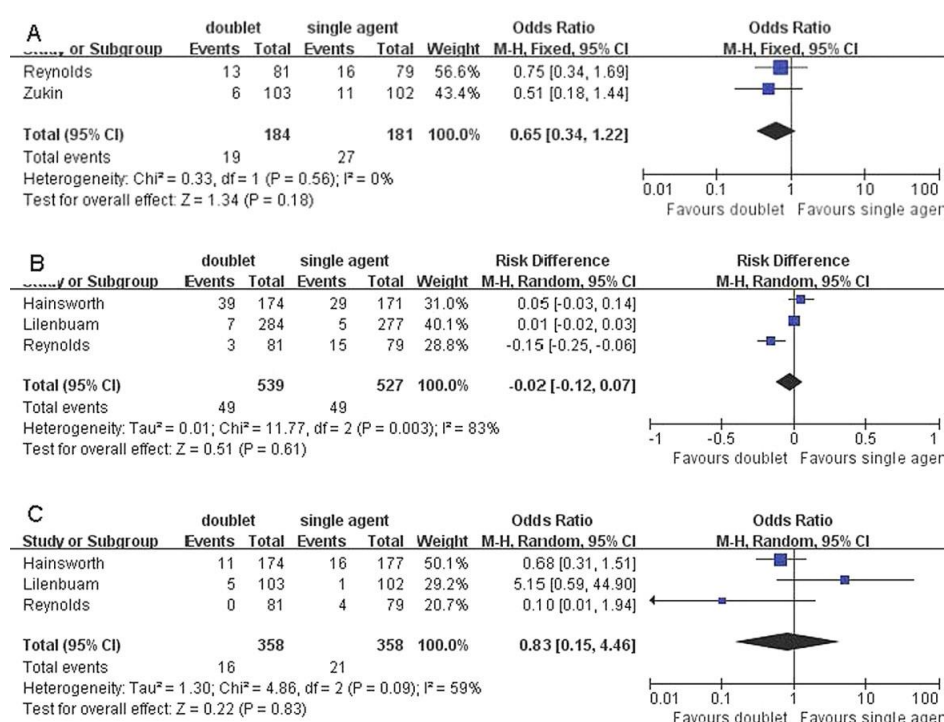


Side effect of single-agent with doublet chemotherapy efficacy in first-line treatment of advanced non-small cell lung

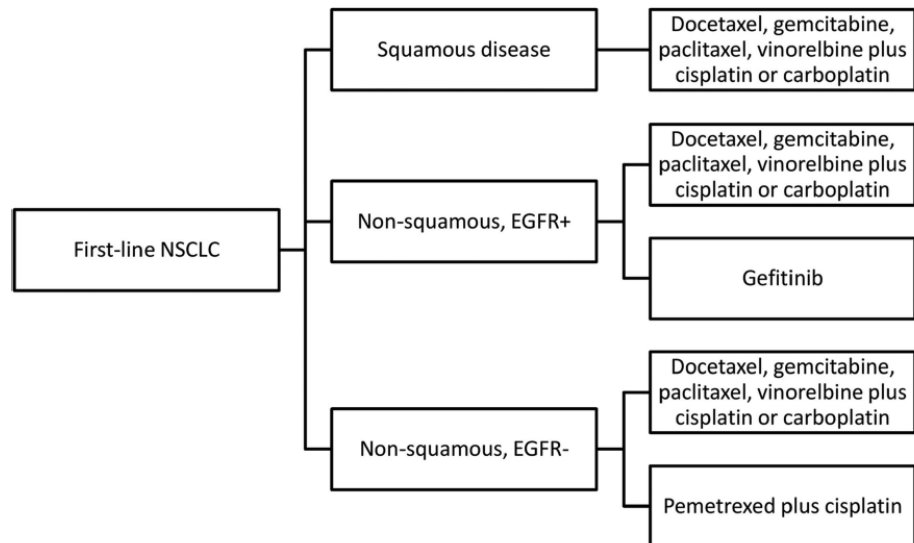
cancer with PS2 (a: meta-analysis of grade 3/4 anemia; b: meta-analysis of grade 3/4 neutropenia; c: meta-analysis of grade 3/4 thrombocytopenia).



Side effect of single-agent with doublet chemotherapy efficacy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PS2 (a: meta-analysis of grade 3/4 dyspnea; b: meta-analysis of grade 3/4 fatigue; c: meta-analysis of grade 3/4 nausea/vomiting).



	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren 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. Limitierungen: • Some of our selected studies are not blinded. • the number of trials is quite small and may not represent the real situation. • After a careful retrieval in the different database, we found that there was only one article that reported the quality of life (QOL) comparison of the single-agent with doublet chemotherapy in first-line treatment of advanced NSCLC with PS2. There was no evidence that showed the difference between single-agent and doublet chemotherapy in first-line treatment of advanced NSCLC with PS2. We could not expand the analysis of toxicity comparison about the QOL by a meta-analysis.
Pilkington G et al., 2015 [47]. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer	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 nonsmall cell lung cancer (NSCLC).
	2. Methodik Population: adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC Interventionen und Komparatoren: treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE, 1. Linie To reflect current UK treatment pathways (see figure 1), analyses were undertaken and reported for three subpopulations on patients with NSCLC: patients with predominantly squamous disease, patients with predominantly non-squamous disease, and patients who were EGFR M+. In the main, all analyses were conducted on the total population according to randomisation; however, subpopulation data were included in our analyses if used previously for international or national decision making.



Endpunkte: PFS, OS

Suchzeitraum: 2001 to August 2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 RCTs

Qualitätsbewertung der Studien: eigenes Bewertungssystem;
Ergebnisse ausführlich berichtet

Heterogenitätsuntersuchungen:

Statistical heterogeneity was assessed by considering the chi-Quadrat test for heterogeneity with a 10% level of significance, and the I^2 statistic with a value of 50% representing moderate heterogeneity.

3. Ergebnisdarstellung

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/TPP 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.

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.

OS, PFS

Table 3 MA and MTC results, NSCLC population with EGFR M+ status

Reference treatment vs comparator	Total deaths/patients in both arms	MA HR (95% CI) N=3	MTC HR (95% CI) N=3
Overall survival			
PAX+PLAT vs GEF ^{5 31 36}	199*/448	0.94 (0.74 to 1.18)	0.94 (0.67 to 1.3)
DOC+PLAT vs GEF ³²	NR/172	1.64 (0.75 to 3.58)†	1.64 (0.54 to 4.96)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	No trial data	No trial data	0.57 (0.18 to 1.81)
Progression-free survival			
PAX+PLAT vs GEF ^{5 31 36}	NR/488	0.38 (0.24 to 0.60)	0.39 (0.29 to 0.52)
DOC+PLAT vs GEF ³²	NR/172	0.49 (0.33 to 0.73)†	0.49 (0.28 to 0.86)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	No trial data	No trial data	0.79 (0.42 to 1.48)

*Overall survival events not reported by EGFR M+.

†Direct evidence.

Bold text indicates statistically significant results.

DOC, docetaxel; GEF, gefitinib; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NR, not reported; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PLAT, platinum.

Quality of Life

Only 12 trials reported outcomes relating to QoL, with QoL being the primary outcome in two trials. MA was not performed due to limited data and variability in the outcome assessment measures reported. ...

Eight trials did not report any significant difference in QoL between treatment groups. Four trials reported some significant differences between treatment groups for QoL; in one trial results after two cycles of chemotherapy favoured the paclitaxel+carboplatin arm, whereas results after four cycles favoured the vinorelbine+cisplatin arm.

UE

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 11.5%	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. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy regimens. There is statistically significant evidence that pemetrexed+platinum increases OS compared with gemcitabine+platinum. There are no statistically significant differences in OS between gefitinib and docetaxel+platinum or between gefitinib and paclitaxel+platinum. There is a statistically significant improvement in PFS with gefitinib compared with docetaxel+platinum and gefitinib compared with paclitaxel+platinum. Due to reduced generic pricing, third-generation chemotherapy regimens (except vinorelbine) are still competitive options for most patients.

5. Anmerkungen der FBMed:

- Das Ende des Suchzeitraumes liegt relativ weit zurück.
- 4 Studien waren nicht adäquat gepowert bei einer Studie war dies unklar.
- Unterschiedlich lange Follow-Up-Zeiten: von 11 bis 36 Wochen

Mörth C et al., 2014 [37].

Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance

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: Primär: OS; sekundär: PFS, ORR

Suchzeitraum: bis 07/213

status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12/1 114

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane's risk of bias tool

Heterogenitätsuntersuchungen: Durchgeführt (I^2)

3. Ergebnisdarstellung

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)
- no statistical heterogeneity was observed

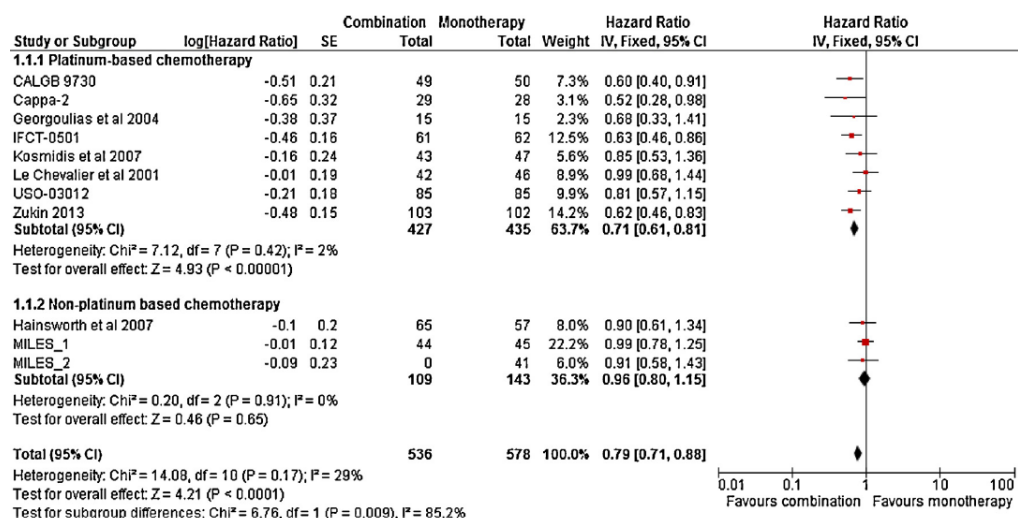


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms). The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates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

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

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) 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. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren 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 Einschränkungen: unable to investigate whether the survival benefit with combination chemotherapy is similar on different histological subtypes of lung cancer <i>Anmerkungen FB Med:</i> • eine Phase II Studie eingeschlossen • study funded by the Centre for Clinical Research Sörmland, Uppsala University • authors have no conflict of interest to declare
Brown T et al., 2013 [8]. 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	1. Fragestellung To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). 2. Methodik Population: locally advanced or metastatic NSCLC Intervention: chemotherapy drug regimens that are currently licensed in Europe and are recommended by NICE in a monotherapy or in combination, first line Komparator: platinum (PLAT) drug Endpunkte: Overall survival (OS), OS at 1 and 2 years, progression-free survival (PFS), time to progression (TTP), tumour overall response rate, quality of life (QoL) and adverse events (AEs). Suchzeitraum: 1990 bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23/11 428 Qualitätsbewertungen der Studien: All included trials were assessed for methodological quality using criteria based on the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) guidance.

3. Ergebnisdarstellung

Quality assessment

Overall, the quality of the included RCTs was poorer than expected: there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials.

- 23 trials involving > 11,000 patients in total met the inclusion criteria

patients with squamous disease

- no statistically significant differences in OS between treatment regimes

patients with non-squamous disease (mixed-treatment comparison)

- pemetrexed (Alimta®, Eli Lilly and Company; PEM) + platinum (PLAT) increases OS statistically significantly compared with gemcitabine (Gemzar®, Eli Lilly and Company; GEM) + PLAT [hazard ratio (HR) = 0.85; 95% confidence interval (CI) 0.74 to 0.98]
- docetaxel (Taxotere®, Sanofi-aventis; DOC) + PLAT increases OS statistically significantly compared with paclitaxel (Abraxane®, Celgene Corporation; PAX) + PLAT (HR = 0.79, 95% CI 0.66 to 0.93)
- It remains unknown whether or not the clinical effectiveness of PEM + PLAT is superior to that of GEF monotherapy for patients with non-squamous disease.

patients with EGFR M+ status

- none of the comparisons found any statistically significant differences in OS
- direct metaanalysis: statistically significant improvement in PFS with gefitinib (Iressa®, AstraZeneca; GEF) compared with DOC + PLAT and PAX + PLAT (HR = 0.49; 95% CI 0.33 to 0.73; and HR = 0.38; 95% CI 0.24 to 0.60, respectively), with significant quantitative heterogeneity between the two trials

QoL (insgesamt 12 Studien)

Measuring QoL outcomes in patients with advanced NSCLC is difficult mainly because of the severity of symptoms, the side effects of chemotherapy and early deaths associated with NSCLC. However, the British Thoracic Oncology Group Trial 2 has shown that it is feasible to collect QoL data in patients with performance status (PS) 0–2, stage IIIB/IV NSCLC disease within a clinical trial setting.

- employed instruments/tools: EORTC QLQ-C30 + lung cancer-specific module QLQ-LC13 (5 trials), LCSS (3 trials), FACT-L32 (3 trials)

Four reported some significant differences between treatment groups for QoL; however, in one of these trials, results after two cycles of chemotherapy favoured the PAX + CARB arm over the VNB + CIS arm, and results after four cycles favoured the VNB + CIS arm. In one trial, significantly more patients in the GEF group than in the PAX + CARB group had a clinically relevant improvement in QoL, as assessed by scores on the FACT-L

	questionnaire (odds ratio = 1.34; 95% CI 1.06 to 1.69; $p = 0.01$) and by scores on the Trial Outcome Index (TOI) (which is the sum of the physical well-being, functional well-being and lung cancer subscale scores of FACT-L; odds ratio = 1.78; 95% CI 1.40 to 2.26; $p < 0.001$). Seven trials reported no significant difference in QoL between treatment groups. AEs Across all the chemotherapy arms of the included trials, the most common AEs were neutropenia, anaemia and leucopenia. Rates of haematological AEs were similar for all the chemotherapy drugs with the exception of GEF, which appears to be associated with a significantly lower evere AE rate than some of the other drugs. The trials often varied in the way that AEs were defined, measured and reported. Limitations Poor trial quality and a lack of evidence for all drug comparisons complicated and limited the data analysis. Outcomes and adverse effects are not consistently combined across the trials. Few trials reported quality-of-life data despite their relevance to patients and clinicians.
	4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren The results of this comprehensive review are unique to NSCLC and will assist clinicians to make decisions regarding the treatment of patients with advanced NSCLC. The design of future lung cancer trials needs to reflect the influence of factors such as histology, genetics and the new prognostic biomarkers that are currently being identified. In addition, trials will need to be adequately powered so as to be able to test for statistically significant clinical effectiveness differences within patient populations. New initiatives are in place to record detailed information on the precise chemotherapy (and targeted chemotherapy) regimens being used, together with data on age, cell type, stage of disease and performance status, allowing for very detailed observational audits of management and outcomes at a population level. It would be useful if these initiatives could be expanded to include the collection of health economics data.
Zhang X et al., 2013 [65]. Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a	1. Fragestellung To systematically evaluate pemetrexed/platinum as firstline treatment for advanced NSCLC. 2. Methodik Population: patients with stage IIIB or stage IV NSCLC. First-line Intervention: pemetrexed/platinum Komparator: gemcitabine/platinum Endpunkte: OS, toxicity Qualitätsbewertung dre Primärstudien: Jadad scale

multicentre
randomized
phase II trial in
the East Asia
region and a
meta-analysis

Suchzeitraum: up to 2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3/2 412

3. Ergebnisdarstellung

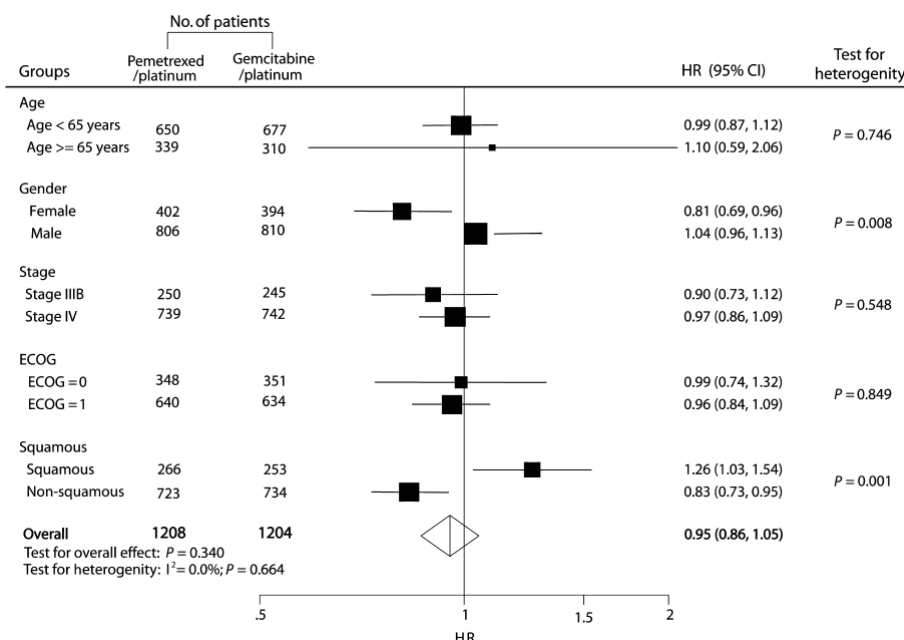
Table 4 Characteristics of the trials included in the meta-analysis

Study	Total accrual	Treatment dose and schedule	Stage IV (%)	ECOG PS = 2 (%)	Non-squamous (%)	Female (%)	Median OS (95% CI) (month)	1-year survival rate (%)	2-year survival rate (%)
Scagliotti <i>et al.</i> (2008) ⁷	1725	Pemetrexed 500 mg/m ² plus cisplatin 75 mg/m ² on d1, every 3 weeks for up to six cycles	76.2	0	71.7	29.8	10.3 (9.8, 11.2)	43.5	18.9
		Gemcitabine 1,250 mg/m ² on d1 and d8, plus cisplatin 75 mg/m ² on d1, every 3 weeks for up to six cycles	75.7	0	73.5	29.9	10.3 (9.6, 10.9)	41.9	14.0
Grönberg <i>et al.</i> (2009) ⁸	436	Pemetrexed 500 mg/m ² plus carboplatin AUC5 on d1, every 3 weeks for up to four cycles	71	22	74	44	7.3 (6.1, 8.6)	34	NR
		Gemcitabine 1,000 mg/m ² on d1 and d8, plus carboplatin AUC5 on d1, every 3 weeks for up to four cycles	72	23	77	41	7.0 (5.8, 8.2)	31	NR
Zhang <i>et al.</i> (current study)	251	Pemetrexed 500 mg/m ² plus cisplatin 75 mg/m ² on d1, every 3 weeks for up to six cycles	64.6	0	82.7	38.6	15.3 (12.2, 18.9)	59.6	27.3
		Gemcitabine 1,000 mg/m ² on d1 and d8, plus cisplatin 75 mg/m ² on d1, every 3 weeks for up to six cycles	71.8	0	80.6	37.9	16.9 (14.6, 20.3)	65.9	27.9

AUC, area under concentration/time curve; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NR, not reported; OS, overall survival.

Overall survival:

- Overall population: no statistically significant difference
- Female population: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.81; 95% CI 0.69–0.96, significant heterogeneity)
- Non squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.83; 95% CI 0.73–0.95, significant heterogeneity)
- Squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of gemcitabine/platinum (HR 1.26; 95% CI 1.03–1.54, significant heterogeneity)



Pooled treatment effect on overall survival within the major patient subgroups, as determined by meta-analysis. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

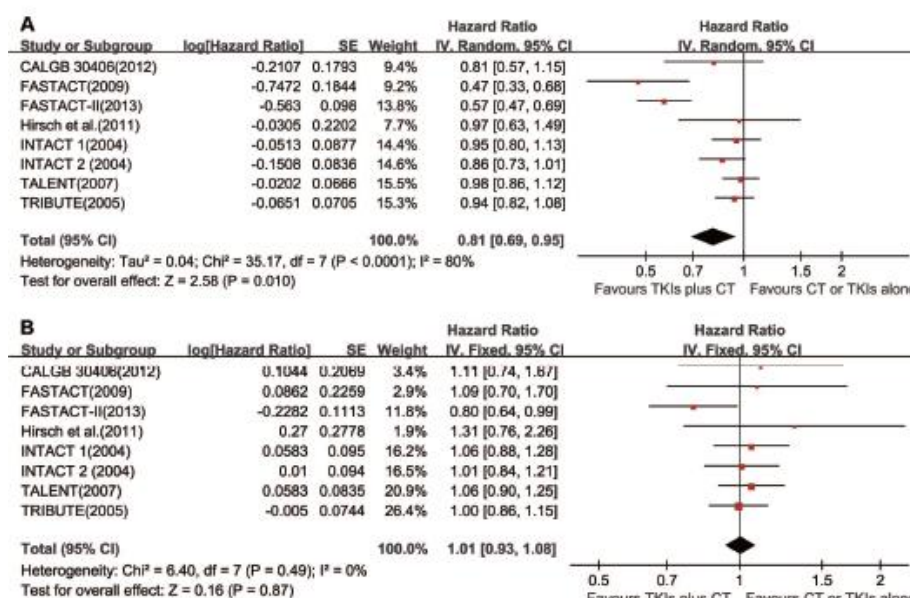
Toxicity: pemetrexed-platinum treatment was associated with significantly lower ORs for leukopenia (OR 0.43; 95% CI 0.29-0.65; p < 0.0001),

	thrombocytopenia (OR 0.28; 95% CI 0.21–0.37; $p < 0.001$) and <u>neutropenia</u> (OR 0.57; 95% CI 0.45–0.74; $p < 0.001$). 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Meta-analysis supports the use of pemetrexed-platinum as first-line treatment for female patients and those with the non-squamous cell subtype of advanced NSCLC. Anmerkungen der FB Med: • 1 Phase II Studie mit chinesischen Patient*innen eingeschlossen • JH and JL received consulting fees from QILU Pharmaceutical Co. Ltd. JW and PM are employed by QILU Pharmaceutical Co. Ltd.
Ou Yang PY et al., 2013 [44]. Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis	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: chemotherapy-naive patients with advanced NSCLC Intervention: Chemotherapy, first-line treatment Komparator: EGFR–TKI monotherapy or the combined regimen of EGFR–TKI and chemotherapy Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8/4 585 Qualitätsbewertung der Studien: examined the randomization procedure, estimation of sample size, blinding, loss to follow-up, dropout and if the intention-to-treat analysis (prospective randomized controlled trials (phase II or III)) Heterogenitätsuntersuchungen: Chi-square test and I2 statistic Publication bias: Begg’s test and Egger’s test 3. Ergebnisdarstellung • 3 Phase II Studien, 5 Phase III Studien eingeschlossen • all studies were of high quality – blinding, showing randomization procedure, conducting estimation of sample size, mostly reporting dropout and following the principle of intention to-treat analysis Unselected Patients (4 Studien) PFS: Significant PFS benefit was observed from the combined regimen of TKIs and chemotherapy (HR= 0.81, 95% CI 0.69–0.95, $P = 0.01$; Figure 2a) based on random-effects model, due to significant heterogeneity ($\text{Chi}^2 =$

35.17, $P < 0.001$; $I^2 = 80\%$).

OS: no evidence of improvement in OS with the combined regimen (HR= 1.01, 95% CI 0.93–1.08, $P = 0.87$, fixed-effects model)

Figure 2. Forest plots in unselected patients.

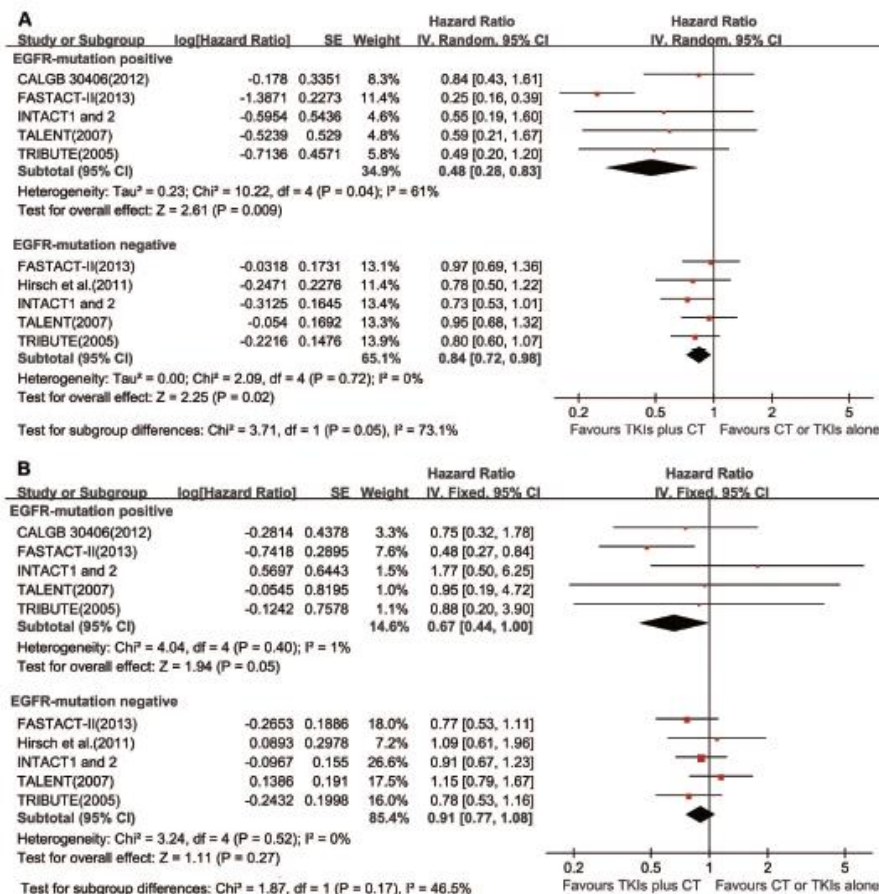


Selected Patients by EGFR-Mutation Status (4 Studien)

PFS: combined regimen was superior over chemotherapy or TKIs monotherapy with a significant improvement in PFS (HR= 0.48, 95% CI 0.28–0.83, $P = 0.009$); 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)

OS: 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, $p = 0.27$, Figure 3b)

Figure 3. Forest plots in selected patients



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, on the basis of this meta-analysis, combination of EGFR-TKIs and chemotherapy leads to PFS benefit as first-line treatment for advanced NSCLC, regardless of EGFR-mutation status, but has no demonstrable impact on OS. And there is a larger magnitude of PFS benefit for Asian patients, with sequential administration of EGFR-TKIs and chemotherapy. EGFR-mutation status is still a predictive biomarker of benefit with the combined regimen, for a larger magnitude of improvement in EGFR-mutation positive patients. This strategy deserved to be considered in the future although it is not approved for advanced NSCLC at the moment.

Anmerkungen FB Med

- *Funding:* The authors have no support or funding to report.
- *Competing Interests:* The authors have declared that no competing interests exist.

Jiang J et al., 2013 [30].

Non-platinum doublets were as effective as platinum-based

1. Fragestellung

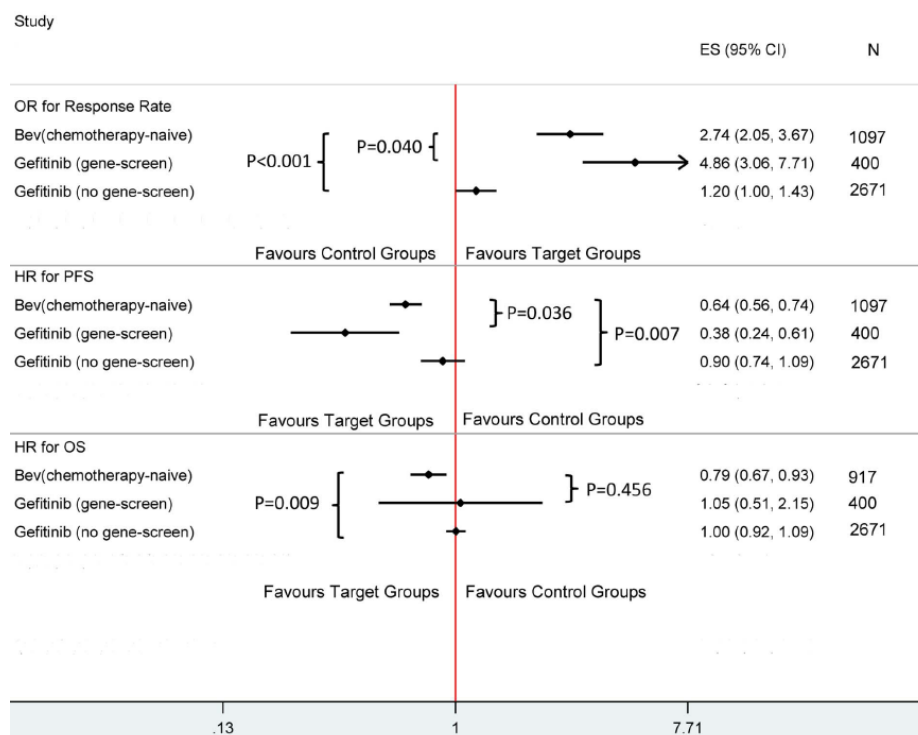
The aim was to compare the efficacy between doublets of third-generation agents (non-platinum) and doublets of platinum plus a third-generation agent (platinum-based) for chemotherapy-naïve advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC).

2. Methodik

doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents	Population: cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage and chemotherapy-naïve Intervention: non-platinum doublets (two-thirdgeneration agents combination) Komparator: platinum-based doublets (cisplatin or carboplatin combined with a thirdgeneration agent) Endpunkte: Primär: OS, sekundär; PFS, RR; toxicity Suchzeitraum: 2000 bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16/k.A. Qualitätsbewertung der Studien: assessed with the components recommended by the Cochrane Collaboration Heterogenitätsuntersuchungen: Cochran Q statistic
	3. Ergebnisdarstellung OS pooled HR f (HR = 1.03, 95 % CI = 0.98–1.08, p = 0.29) RR Pooled RR = 0.99, 95 % CI = 0.90–1.08, p = 0.24 PFS pooled HR : platinum-based doublets might have an advantage in PFS compared with non-platinum doublets (HR = 1.06, 95 % CI = 1.01–1.12, p = 0.03). Toxicity • The Grade 3–4 nausea or vomiting, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, alopecia, and hearing loss of vinorelbine plus gemcitabine may be less frequent than platinum-based doublets, while grade 3–4 constipation of vinorelbine plus gemcitabine may be more frequent than platinum-based doublets. • The grade 3–4 toxicity of vinorelbine plus paclitaxel may be comparable with platinum-based doublets excepted for neutropenia and allergy, which might be more frequent in vinorelbine plus paclitaxel group. • Gemcitabine plus paclitaxel was more tolerable than platinum-based doublets on the whole according to anemia, neutropenia, thrombocytopenia except grade 3–4 peripheral neuropathy and alopecia. • Gemcitabine plus carboplatin caused especially more grade 3–4 anemia, neutropenia, thrombocytopenia and hemorrhage than gemcitabine plus paclitaxel. • Gemcitabine plus docetaxel caused less nausea or vomiting, diarrhea,

	anemia and neutropenia, but more lung toxicity than platinum-based doublets. • Vinorelbine plus cisplatin may cause more grade 3–4 peripheral neuropathy than gemcitabine plus docetaxel. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets with different toxicity profile for chemotherapy-naïve advanced NSCLC in the era of thirdgeneration agents. <i>Anmerkungen der FB Med:</i> • <i>Kein Hinweis auf Publikationsbias (Begg's funnel plot)</i> • <i>5 Phase II Studien eingeschlossen, „Sensitivity analyses were conducted when the low-quality studies were removed.“ – no significant differences</i> • <i>work supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant number 81101551)</i> • <i>Conflict of interest: None</i>
Cui J et al., 2013 [11]. 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 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 Population: patients with confirmed stage IIIB, stage IV or recurrent NSCLC based on historical or cytological evidence Intervention: bevacizumab (15 mg/kg) with chemotherapy Komparator: standard chemotherapy alone, 1. und 2. Linie Endpunkt: OS, ORR, PFS Suchzeitraum: 1999 to 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30/k.A. Qualitätsbewertung der Primärstudien: Jadad Score Heterogenitätsuntersuchungen: I² 3. Ergebnisdarstellung 1. Linie (chemotherapy-naive patients) • the pooled OR of response rate was 2.741(95%CI: 2.046, 3.672), • the pooled HR for disease progression was 0.645 (95%CI: 0.561, 0.743), • the pooled HR for death was 0.790 (95%CI: 0.674, 0.926),

respectively
EGFR-Status



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

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

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

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

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

4. Fazit der Autoren

Bevacizumab accompanied by chemotherapy was found to significantly improve patients' response rate, progression free survival (PFS), and overall survival (OS) among chemotherapy-naive patients compared to other targeted drugs in the treatment of non-small cell lung carcinoma (NSCLC).

Limitierungen

- 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. <i>Anmerkungen Fb Med:</i> <i>Funding: The work is supported by the National Natural Science Foundation of China (30972551, 81273187); http://www.nsfc.gov.cn/. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.</i> <i>Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.</i>
Jiang J et al., 2013 [31]. 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 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/ 2 793 Qualitätsbewertung der Primärstudien: Jadad score Heterogenitätsuntersuchungen: 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 1-Jahres-Überleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95% CI = 0.90–1.09, p = 0.87; $I^2=6\%$) Gesamtüberleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 1.06, 95% CI = 1.00–1.13, p = 0.07; $I^2=16\%$) Response (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95 % CI = 0.88–1.13, p = 0.92, $I^2=9\%$) 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

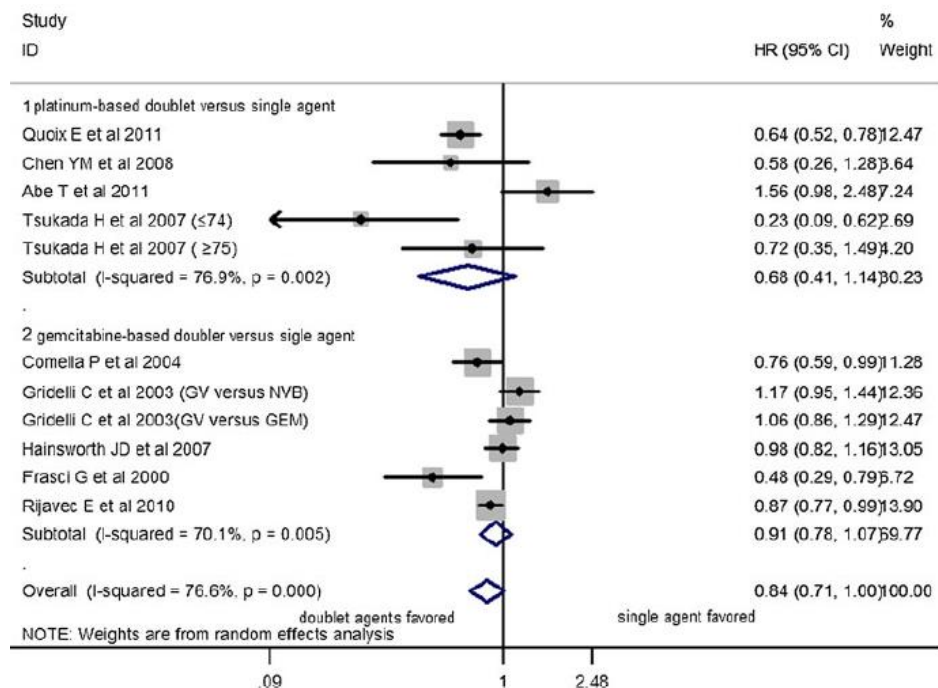
	group. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Our meta-analysis showed that paclitaxel plus platinum had similar efficacy and less toxicity compared with gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. <i>Anmerkungen FB Med:</i> • <i>Acknowledgments This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (81101551).</i> • <i>Conflict of interest The authors indicated no potential conflicts of interest.</i> • <i>eine Phase II Studie eingeschlossen, in sensitivitätsanalysen keine Unterschiede</i>
Qi WX et al., 2012 [50]. 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	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): 10/2 510 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score Heterogenitätsanalysen: I^2 3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Baseline characteristics of the eight trials comparing doublet with single agent for elderly patients with advanced NSCLC

Reference	Year	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients	Median TTP (months)	Median PFS (months)	Median OS (months)	1-year SR (%)	Jadad score
Quix et al. [18] (FCT-050)	2011	≥70	CBP AUC = 6 dl + PTX 90 mg/m ² , d1,8,15 iv q4w.	225	NA	6.0	10.3	44.5	3
Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q3w. or GEM 1,150 mg/m ² , d1,8 iv q3w.	226	NA	2.8	6.2	25.4	3
			NVB 22.5 mg/m ² iv, d1,8 + DDP 90 mg/m ² iv d1 q3w.	34	5.2	NA	11.3	47.2	
Comella et al. [20]	2004	≥70 or poor performance status	NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q3w.	31	3.1	NA	12	50.9	3
			GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² d1,8 iv q3w.	68	NA	NA	9.7	32 %	
			GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + PTX 30 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	65	NA	NA	9.4	44 %	
			GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	68	NA	NA	5.1	29 %	
Gridelli et al. [7] (MILES)	2003	≥70	PTX 100 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	63	NA	NA	6.4	25 %	3
			GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	232	19 weeks	NA	30 weeks	30 %	
			GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	233	17 weeks	NA	28 weeks	28 %	
			GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	232	19 weeks	NA	30 weeks	30 %	
Hainsworth et al. [21]	2007	>65 or poor performance status	NVB 30 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	233	18 weeks	NA	36 weeks	38 %	3
			GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 + TXT 30 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	174	4.8	NA	5.5	26 %	
			TXT 36 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	171	2.9	NA	5.1	24 %	
Frasci et al. [22]	2000	≥70	GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	60	NA	NA	29 weeks	30 %	3
Rijavec et al. [23]	2010	≥70	NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	60	NA	NA	18 weeks	13 %	2
			TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	36	3.9	NA	7.2	NA	
Kampanis et al. [24]	2010	≥70	TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15q4w.	33	7.4	NA	7.9	NA	2
			TXT 30 mg/m ² iv, d1,8 + GEM 900 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	49	3.17	NA	15.9	NA	
			GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	47	2.53	NA	12.2	NA	
Tsukada et al. [25]	2007	≥70	TXT 30 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	63	NA	NA	NA	NA	2
			TXT 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	63	NA	NA	NA	NA	
Abe et al. [26]	2011	≥70	TXT 30 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	139	NA	NA	13.3	NA	2
			TXT 60 mg/m ² iv, d1 q3w.	137	NA	NA	17.3	NA	

CBP carboplatin, NVB vinorelbine, PTX paclitaxel, DDP cisplatin, GEM gemcitabine, TXT docetaxel, PFS progression-free survival, TTP time to progression, OS overall survival, NA not available

Overall survival (9 trials): no statistically significant difference, HR of 0.84 (95% CI = 0.71–1.00, $p = 0.053$, $I^2=76.6\%$)



1-year survival (6 trials statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.17, 95 % CI = 1.02–1.35, $p = 0.03$, $I^2=47.1\%$))

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, $p = 0.0001$, $I^2=0$)

Toxicity:

	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. Anmerkungen/Fazit der Autoren Our results indicated that doublet therapy was superior to a single third-generation cytotoxic agent for elderly patients with advanced NSCLC. The optimal dosage and schedule of platinum-based doublet should be investigated in future prospective clinical trials. Gemcitabine-based doublet could be considered for elderly patients who were not suitable for platinum-based chemotherapy. Anmerkungen der FB Med: • 2 Phase II Studien eingeschlossen, aber alle Studien qualitätsbewertet • supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (81001191) and Science and Technology Commission of Shanghai (10PJ1408300). • Wei-Xiang Qi, Li-na Tang, Zan Shen, Ai-na He, Feng Lin, and Yao Yang have no conflicts of interest to disclose.
Li M et al., 2012 [34]. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials	1. Fragestellung The objective of this metaanalysis was to compare the efficacy and toxicities of PPC with other platinum-based regimens (PBR) in the treatment of patients with previously untreated advanced NSCLC. 2. Methodik Population: NSCLC patients were previously untreated Interventionen und Komparatoren: PPC (pemetrexed plus cisplatin or carboplatin chemotherapy) with other PBR (third-generation agents plus cisplatin or carboplatin regimens); treated patients had stage IIIB or IV NSCLC, regardless of the publication status (published, conference proceedings, or unpublished) Endpunkte: nicht päspezifiziert Suchzeitraum: 2008 - 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 / 2518, RCTs Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score Heterogenitätsuntersuchungen: Statistical heterogeneity of the trial results was assessed with the Chi-Quadrat test for heterogeneity and the I^2 test for inconsistency. 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 (%)	OS Median	PFS Median
Scagliotti et al. [7]	3	PEM- 500 mg/m ² d1+P-75 mg/m ² d1, q3w	862	61.1	70.2	23.8	76.2	71.7	10.3	4.8
Gronberg et al. [9]	3	GEM-1,250 mg/m ² d1,8+P-75 mg/m ² d1, q3w	863	61.0	70.1	24.3	75.7	73.5	10.3	5.1
		PEM- 500 mg/m ² d1+P-#-AUC 5 d1, q3w	219	64	56	29	71	74	7.3	NA
		GEM-1,000 mg/m ² d1,8+P-#-AUC 5 d1, q3w	217	66	59	28	72	77	7.0	NA
Sochinski et al. [10]	2	PEM- 500 mg/m ² d1+P-#-AUC 6 d1, q3w	74	66	55	7	93	70	12.7	NA
		Doc-75 mg/m ² d1+P-#-AUC 6 d1, q3w	72	65	58	8	92	81	9.2	NA
Rodrigues-Pereira et al. [17]	3	PEM- 500 mg/m ² d1+P-#-AUC 5 d1, q3w	106	60.1	60.4	16	84	100	14.9	5.8
		Doc-75 mg/m ² d1+P-#-AUC 5 d1, q3w	105	58.9	47.6	21.9	78.1	100	14.7	6.0

Abbreviations: PEM, pemetrexed; GEM, gemcitabine; Doc, docetaxel; P, cisplatin; P#, carboplatin; Ade, adenocarcinoma; Non-squ, non-squamous cell carcinoma; AUC, area under the concentration/time curve. NA, not available; OS, overall survival; progression-free survival.

doi:10.1371/journal.pone.0037229.t001

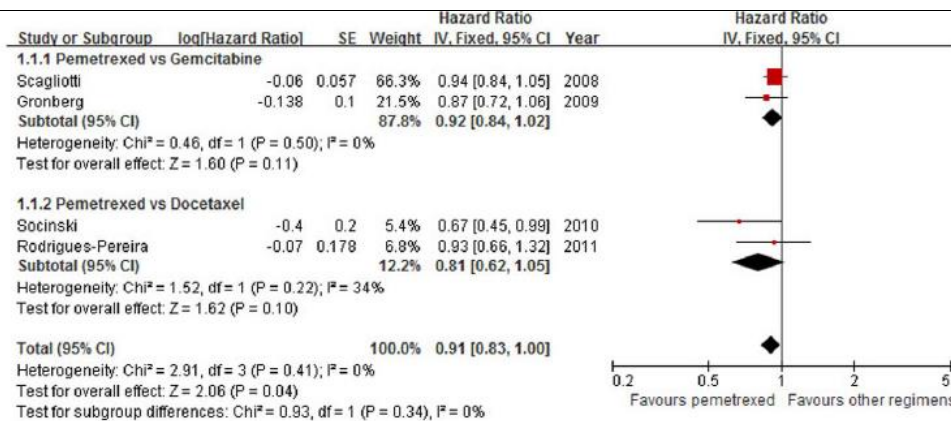


Figure 2. Comparison of overall survival between pemetrexed plus platinum chemotherapy and other platinum-based regimens. Abbreviations: SE, standard error; IV, inverse variance; CI, confidence interval.

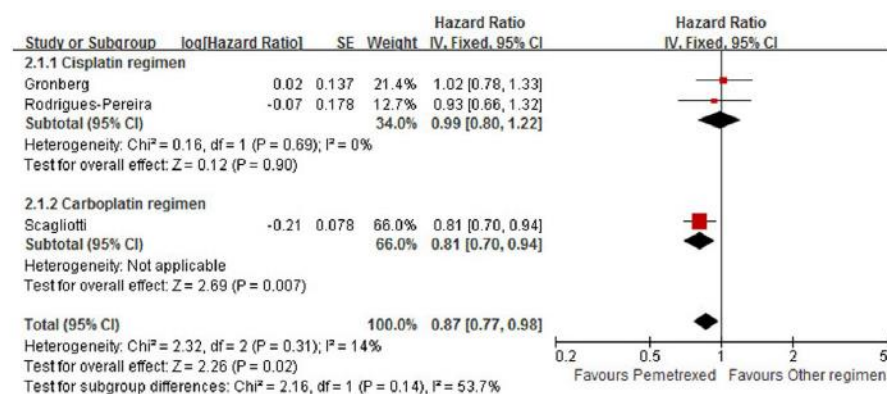


Figure 3. Comparison of overall survival in patients with nonsquamous histology between pemetrexed plus platinum chemotherapy and other platinum-based regimens. Abbreviations: SE, standard error; IV, inverse variance; CI, confidence interval.

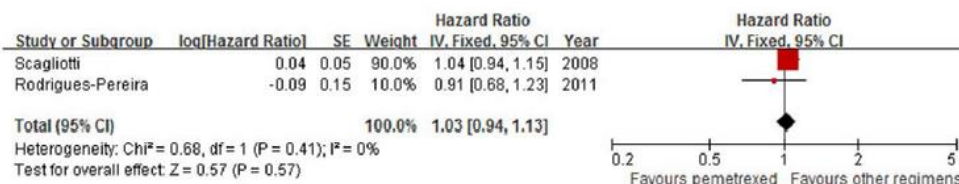


Figure 4. Comparison of progression-free survival between pemetrexed plus platinum chemotherapy and other platinum-based regimens. Abbreviations: SE, standard error; IV, inverse variance; CI, confidence interval.

UE

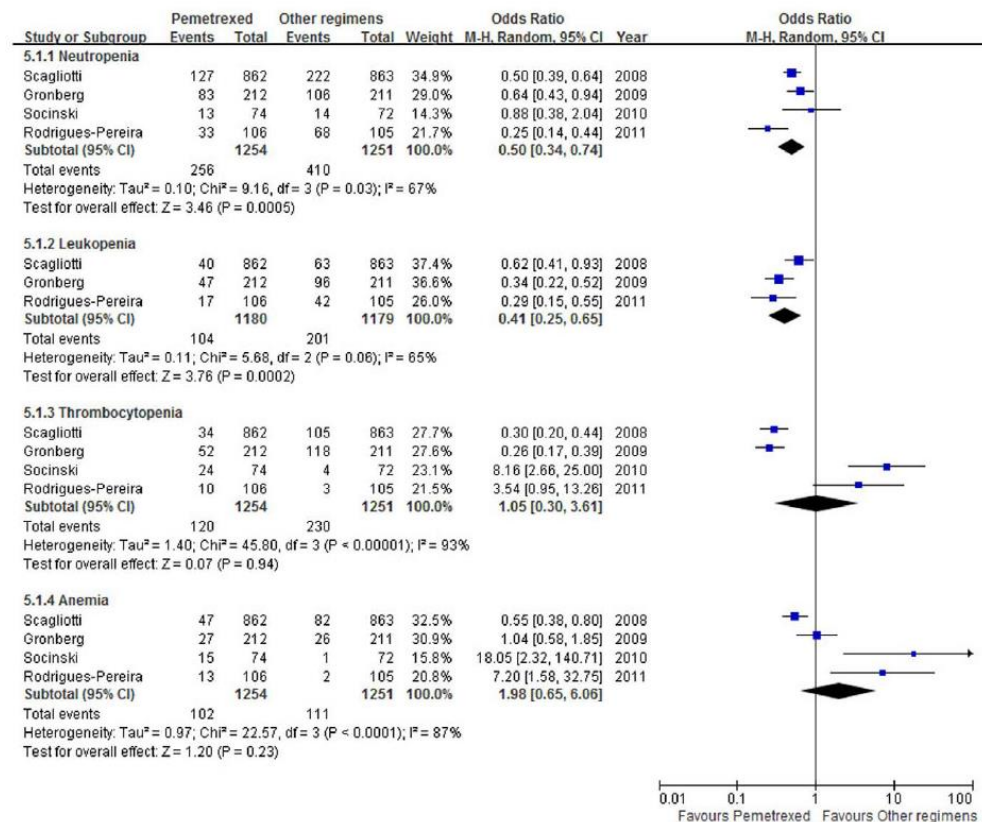


Figure 6. Summary of grade 3–4 hematological toxicity. Abbreviations: M-H, mantel-haenszel; CI, confidence interval.

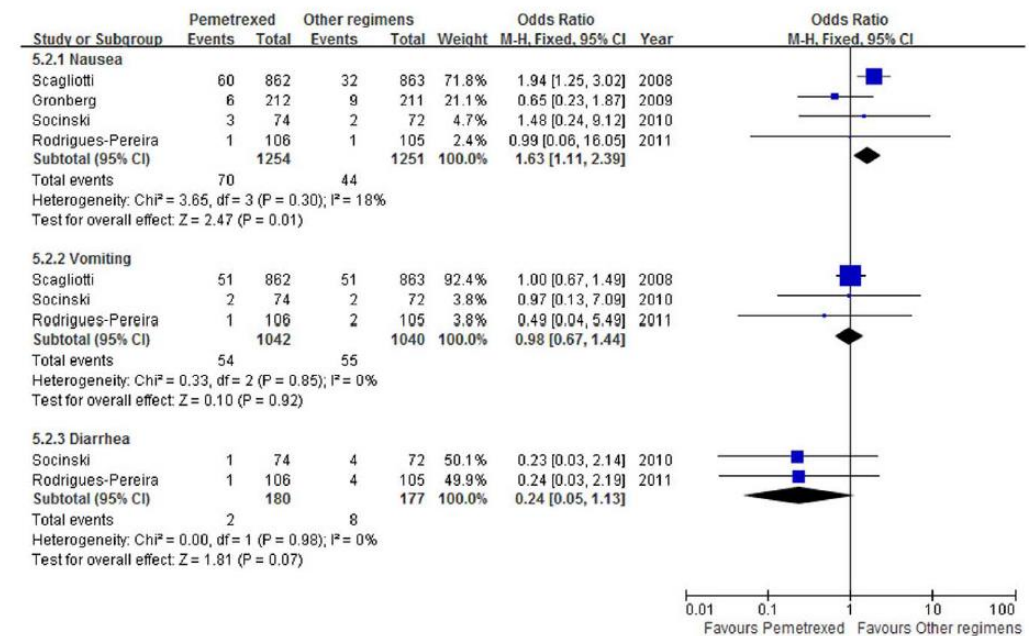


Figure 7. Summary of grade 3–4 nonhematological toxicity. Abbreviations: M-H, mantel-haenszel; CI, confidence interval.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Pemetrexed plus platinum chemotherapy (PPC) improved survival compared with other platinum-based regimens (PBR) in patients with advanced NSCLC (HR = 0.91, 95% CI: 0.83–1.00, $p = 0.04$), especially in those with non-

	squamous histology (HR = 0.87, 95% CI: 0.77–0.98, p = 0.02). No statistically significant improvement in either PFS or RR was found in PPC group as compared with PBR group (HR = 1.03, 95% CI: 0.94–1.13, p = 0.57; OR = 1.15, 95% CI: 0.95–1.39, p = 0.15, respectively). Compared with PBR, PPC led to less grade 3–4 neutropenia and leukopenia but more grade 3–4 nausea. However, hematological toxicity analysis revealed significant heterogeneities. Our results suggest that PPC in the first-line setting leads to a significant survival advantage with acceptable toxicities for advanced NSCLC patients, especially those with non-squamous histology, as compared with other PRB. PPC could be considered as the first-line treatment option for advanced NSCLC patients, especially those with non-squamous histology.
Wang F et al., 2011 [61]. 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	1. Fragestellung To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer.
	2. Methodik Population: Chemotherapy-naive patients with NSCLC Intervention: Gefitinib therapy as first-line Komparator: Conventional therapy Endpunkt: PFS, OS Qualitätsbewertung der Primärstudien: (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomisation, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses, (5) final analysis reported; each criterion rated as yes, no or unclear Suchzeitraum: up to 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8/4 656
	3. Ergebnisdarstellung <u>Gefitinib monotherapy</u> OS • Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy. HR 0.89 (0.81, 0.99); p = 0.03 • EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: no statistically significant difference Combination of conventional chemotherapy with gefitinib: no statistically significant difference PFS • EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy

	HR 0.43 (0.32, 0.58) ($p < 0.001$) • Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.71 (0.60, 0.83) ($p < 0.001$) • Patients without EGFR mutant: statistically significant difference in favor of chemotherapy compared to gefitinib monotherapy. HR 2.16 (1.17, 3.99) $p = 0.01$ • Patients with lung non- adenocarcinoma: no statistically significant difference 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren 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. <i>Anmerkungen der FB Med:</i> • <i>keine Infos zu Col und Finanzierung verfügbar</i>
Chen P et al., 2011 [10]. EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis	1. Fragestellung to systematically evaluate EGFR targeted therapies plus chemotherapy for advanced NSCLC 2. Methodik Population: adults (aged 18 or older) with advanced NSCLC. Patients previously exposed to EGFR-directed agents or radiotherapy were excluded (alle first-line) Intervention: EGFR targeted therapies plus platinum-based doublet chemotherapy Komparator: platinum-based doublet chemotherapy Endpunkt: OS, PFS, ORR Suchzeitraum: up to 2010 Qualitätsbewertung: scoring system developed by Jadad Heterogenitätsuntersuchung: I^2 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/5 936 3. Ergebnisdarstellung Niedermolekulare TKIs + Chemotherapie vs. Chemotherapie (basierend auf 6 Studien mit 3 918 Erkrankten: 3 trials mit Erlotinib, 2 trials mit Gefitinib, 1 trial mit Vandetanib):

Table 1 Characteristics of randomized clinical trials reviewed in the meta-analysis

Study	Number of patients	Mean age (years)	Year of study	Center	Median OS (month)	First-line treatment	EGFR-targeted therapies used	Chemotherapy used	Jadad score
Gatzemeier [12]	1,159	60/59.1	2007	multicenter	9.9/10.2	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin	5
Herbst [9]	1,079	62.7/62..6	2005	multicenter	10.6/10.5	Yes	Erlotinib	Paclitaxel, Carboplatin	3
Mok [20]	154	57.5/57	2009	multicenter	6.8/5.1	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	3
Roy S. Herbst [14]	690	61/63	2004	multicenter	9.8/9.9	Yes	Gefitinib	Paclitaxel, Carboplatin	5
Giaccone [13]	728	59/61	2004	multicenter	9.9/10.9	Yes	Gefitinib	Gemcitabine, Cisplatin	5
Heymach [15]	108	60/59	2008	unclear	10.2/12.6	Yes	vandetanib	Paclitaxel, Carboplatin	4
Pirker [17]	1,125	59/60	2009	multicenter	11.3/10.1	Yes	Cetuximab	Cisplatin, Vinorelbine	3
Butts [19]	131	66/64	2007	multicenter	11.9/9.26	Yes	Cetuximab	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	2
Rosell [18]	86	58/57	2008	multicenter	8.3/7.3	Yes	Cetuximab	Vinorelbine, Cisplatin	3
Lynch [16]	676	64/65	2010	multicenter	9.69/8.38	Yes	Cetuximab	Paclitaxel or Docetaxel, Carboplatin	4

Overall survival: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

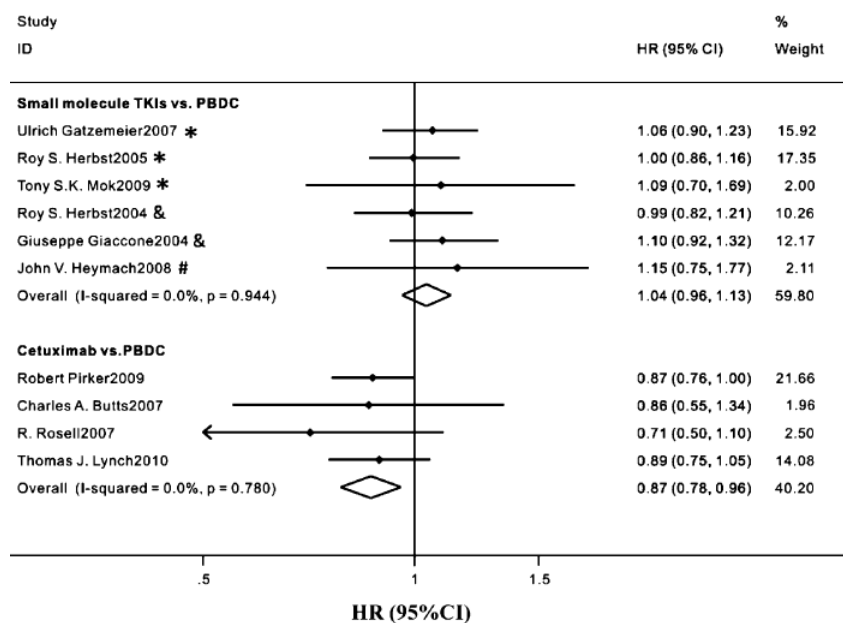


Fig. 2 Overall survival of epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted combination therapies vs. platinum-based doublet chemotherapy (PBDC). *Erlotinib administered, & gefitinib administered, # vandetanib administered, HR hazard ratio, 95% CI 95% confidence interval, HR<1 numerically longer survival than control chemotherapy group, HR>1 numerically shorter survival than control chemotherapy group, 95% CI not including the number 1 statistical difference between groups

PFS: stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie (HR=0.87, 95% KI: 0.76–0.99, p=0.030 bei gleichzeitig hoher Heterogenität I²=68,2%)

ORR: stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie (RR 1.10 95% CI, 1.00–1.20).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

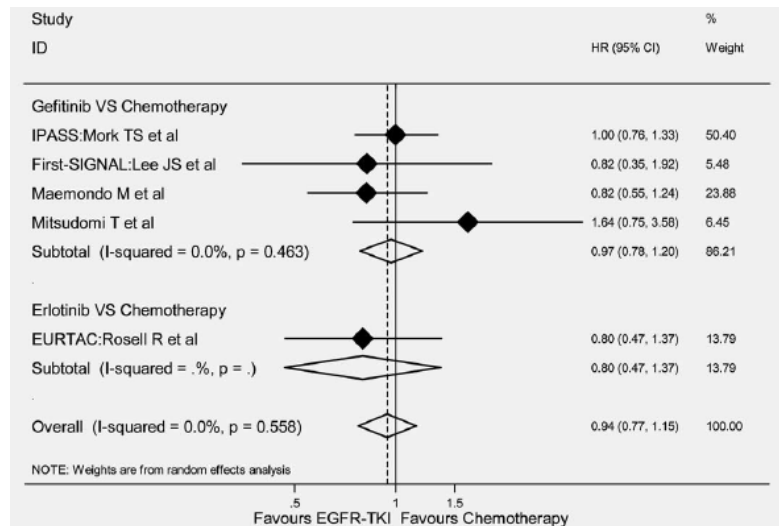
... Small-molecule TKIs plus PBDC lead to a slightly additive efficacy compared with PBDC alone.

	Anmerkung FB Med: • Vandetanib nicht zugelassen • All authors declare no potential conflict of interest.																																																																																																																																																																
Gao G et al., 2011 [16]. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials	1. Fragestellung The results of comparing the EGFR-TKI with standard platinum-based doublet chemotherapy as the first-line treatment in advanced NSCLC patients with activated EGFR mutation were still controversial. A meta-analysis was performed to derive a more precise estimation of these regimens. 2. Methodik Population: patients >18 years, pathologically proven NSCLC with EGFR mutation-positive, clinical IIIB-IV stage, previously untreated Intervention: EGFR-TKI, first-line Komparator: platinum-based doublet chemotherapy Endpunkt: PFS, OS, ORR Suchzeitraum: 1966 bis 06/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6/1 021 Qualitätsbewertung der Primärstudien: ... with particular emphasis on randomization, masking of patients and clinicians, concealment of allocation, documentation of dropouts and withdrawals and intent-to-treat (ITT) analysis Heterogenitätsuntersuchung: Ist erfolgt (I2) 3. Ergebnisdarstellung Table 1. Baseline characteristics of the 6 trials comparing Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) with Chemotherapy for patients with previously untreated NSCLC with mutated EGFR <table><tr><th rowspan="2">Study</th><th rowspan="2">Country</th><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">Primary endpoint</th><th rowspan="2">Eligible for evaluation</th><th rowspan="2">Female (%)</th><th rowspan="2">Adenocarcinoma (%)</th><th rowspan="2">Never smokers (%)</th><th colspan="3">Type of EGFR mutation (%)</th><th rowspan="2">PFS (Months)</th><th rowspan="2">OS (Months)</th></tr><tr><th>Exon 19 deletion</th><th>CR+PR (%) LB 58R</th><th></th></tr><tr><td rowspan="2">IPASS: Mark TS et al</td><td rowspan="2">East Asia¹</td><td>Geftinib 250 mg/day</td><td>PFS</td><td>132</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td><td>50.0</td><td>48.5</td><td>71.2</td><td>9.5</td><td>21.6</td></tr><tr><td>PTX 200 mg/m², d1, q3w + CBP (AUC = 5-6) d1, q3w × 6 cycles</td><td></td><td>139</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td><td>57.4</td><td>36.4</td><td>47.3</td><td>6.3</td><td>21.9</td></tr><tr><td rowspan="2">First-SIGNAL: Lee JS et al</td><td rowspan="2">Korea</td><td>Geftinib 250 mg/day</td><td>OS</td><td>26</td><td>NR</td><td>100</td><td>100</td><td>NR</td><td>NR</td><td>84.6</td><td>8.4</td><td>30.6</td></tr><tr><td>GEM 1,250 mg/m² d1, q3w + DDP 80 mg/m², d1, q3w × 9 cycles</td><td></td><td>16</td><td>NR</td><td>100</td><td>100</td><td>NR</td><td>NR</td><td>37.5</td><td>6.7</td><td>26.5</td></tr><tr><td rowspan="2">Maemondo M et al</td><td rowspan="2">Japan</td><td>Geftinib 250 mg/day</td><td>PFS</td><td>114</td><td>63.2</td><td>90.4</td><td>65.8</td><td>50.9</td><td>43.0</td><td>73.7</td><td>10.8</td><td>30.5</td></tr><tr><td>PTX 200 mg/m², d1, q3w + CBP (AUC = 6) d1, q3w × >3 cycles</td><td></td><td>114</td><td>64.0</td><td>96.5</td><td>57.9</td><td>51.8</td><td>42.1</td><td>30.7</td><td>5.4</td><td>23.6</td></tr><tr><td rowspan="2">Mitsudomi T et al</td><td rowspan="2">Japan</td><td>Geftinib 250 mg/day</td><td>PFS</td><td>86</td><td>68.6</td><td>96.5</td><td>70.9</td><td>58.1</td><td>41.9</td><td>62.1</td><td>9.2</td><td>30.9</td></tr><tr><td>DXT 60 mg/m², d1, q3w + DDP 80 mg/m², d1, q3w × 3-6 cycles</td><td></td><td>86</td><td>69.8</td><td>97.7</td><td>66.3</td><td>43.0</td><td>57.0</td><td>32.2</td><td>6.3</td><td>NR</td></tr><tr><td rowspan="2">OPTIMAL: Zhou CC et al</td><td rowspan="2">China</td><td>Erlotinib 150 mg/day</td><td>PFS</td><td>83</td><td>59.0</td><td>88.0</td><td>72.0</td><td>52.0</td><td>48.0</td><td>83.0</td><td>13.1</td><td>NR</td></tr><tr><td>GEM 1,000 mg/m² d1, q3w + CBP (AUC = 5) d1, q3w × 4 cycles</td><td></td><td>82</td><td>60.0</td><td>86.0</td><td>69.0</td><td>54.0</td><td>46.0</td><td>36.0</td><td>4.6</td><td>NR</td></tr><tr><td rowspan="2">EURTAC: Rosell R et al</td><td rowspan="2">Europe²</td><td>Erlotinib 150 mg/</td><td>PFS</td><td>77</td><td>68.0</td><td>NR</td><td></td><td>70.0</td><td>64.0</td><td>55.0</td><td>9.4</td><td>18.9</td></tr><tr><td>Standard platinum-based doublet chemotherapy³</td><td></td><td>76</td><td>79.0</td><td>NR</td><td></td><td>74.0</td><td>63.0</td><td>11.0</td><td>5.2</td><td>14.4</td></tr></table> ¹East Asia: China, Hong Kong, Japan, Taiwan, Singapore, Malaysia, Philippines, Thailand. ²Europe: Spain, France, Italy. ³Standard platinum-based doublet chemotherapy options: GEM 1,250 mg/m² d1, q3w + DDP 75 mg/m², d1 or DXT 75 mg/m², d1 + DDP 75 mg/m², d1 or DXT 75 mg/m², d1 + CBP (AUC = 6) d1 or GEM 1,000 mg/m² d1, q3w + CBP (AUC = 5) d1. Abbreviations: PTX: paclitaxel; CBP: carboplatin; DDP: cisplatin; GEM: gemcitabine; DXT: docetaxel; CR: complete response; PR: partial response; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; NR: not Report.	Study	Country	Group	Primary endpoint	Eligible for evaluation	Female (%)	Adenocarcinoma (%)	Never smokers (%)	Type of EGFR mutation (%)			PFS (Months)	OS (Months)	Exon 19 deletion	CR+PR (%) LB 58R		IPASS: Mark TS et al	East Asia ¹	Geftinib 250 mg/day	PFS	132	NR	NR	NR	50.0	48.5	71.2	9.5	21.6	PTX 200 mg/m ² , d1, q3w + CBP (AUC = 5-6) d1, q3w × 6 cycles		139	NR	NR	NR	57.4	36.4	47.3	6.3	21.9	First-SIGNAL: Lee JS et al	Korea	Geftinib 250 mg/day	OS	26	NR	100	100	NR	NR	84.6	8.4	30.6	GEM 1,250 mg/m ² d1, q3w + DDP 80 mg/m ² , d1, q3w × 9 cycles		16	NR	100	100	NR	NR	37.5	6.7	26.5	Maemondo M et al	Japan	Geftinib 250 mg/day	PFS	114	63.2	90.4	65.8	50.9	43.0	73.7	10.8	30.5	PTX 200 mg/m ² , d1, q3w + CBP (AUC = 6) d1, q3w × >3 cycles		114	64.0	96.5	57.9	51.8	42.1	30.7	5.4	23.6	Mitsudomi T et al	Japan	Geftinib 250 mg/day	PFS	86	68.6	96.5	70.9	58.1	41.9	62.1	9.2	30.9	DXT 60 mg/m ² , d1, q3w + DDP 80 mg/m ² , d1, q3w × 3-6 cycles		86	69.8	97.7	66.3	43.0	57.0	32.2	6.3	NR	OPTIMAL: Zhou CC et al	China	Erlotinib 150 mg/day	PFS	83	59.0	88.0	72.0	52.0	48.0	83.0	13.1	NR	GEM 1,000 mg/m ² d1, q3w + CBP (AUC = 5) d1, q3w × 4 cycles		82	60.0	86.0	69.0	54.0	46.0	36.0	4.6	NR	EURTAC: Rosell R et al	Europe ²	Erlotinib 150 mg/	PFS	77	68.0	NR		70.0	64.0	55.0	9.4	18.9	Standard platinum-based doublet chemotherapy ³		76	79.0	NR		74.0	63.0	11.0	5.2	14.4
Study	Country									Group	Primary endpoint	Eligible for evaluation			Female (%)	Adenocarcinoma (%)	Never smokers (%)			Type of EGFR mutation (%)			PFS (Months)	OS (Months)																																																																																																																																									
		Exon 19 deletion	CR+PR (%) LB 58R																																																																																																																																																														
IPASS: Mark TS et al	East Asia ¹	Geftinib 250 mg/day	PFS	132	NR	NR	NR	50.0	48.5	71.2	9.5	21.6																																																																																																																																																					
		PTX 200 mg/m ² , d1, q3w + CBP (AUC = 5-6) d1, q3w × 6 cycles		139	NR	NR	NR	57.4	36.4	47.3	6.3	21.9																																																																																																																																																					
First-SIGNAL: Lee JS et al	Korea	Geftinib 250 mg/day	OS	26	NR	100	100	NR	NR	84.6	8.4	30.6																																																																																																																																																					
		GEM 1,250 mg/m ² d1, q3w + DDP 80 mg/m ² , d1, q3w × 9 cycles		16	NR	100	100	NR	NR	37.5	6.7	26.5																																																																																																																																																					
Maemondo M et al	Japan	Geftinib 250 mg/day	PFS	114	63.2	90.4	65.8	50.9	43.0	73.7	10.8	30.5																																																																																																																																																					
		PTX 200 mg/m ² , d1, q3w + CBP (AUC = 6) d1, q3w × >3 cycles		114	64.0	96.5	57.9	51.8	42.1	30.7	5.4	23.6																																																																																																																																																					
Mitsudomi T et al	Japan	Geftinib 250 mg/day	PFS	86	68.6	96.5	70.9	58.1	41.9	62.1	9.2	30.9																																																																																																																																																					
		DXT 60 mg/m ² , d1, q3w + DDP 80 mg/m ² , d1, q3w × 3-6 cycles		86	69.8	97.7	66.3	43.0	57.0	32.2	6.3	NR																																																																																																																																																					
OPTIMAL: Zhou CC et al	China	Erlotinib 150 mg/day	PFS	83	59.0	88.0	72.0	52.0	48.0	83.0	13.1	NR																																																																																																																																																					
		GEM 1,000 mg/m ² d1, q3w + CBP (AUC = 5) d1, q3w × 4 cycles		82	60.0	86.0	69.0	54.0	46.0	36.0	4.6	NR																																																																																																																																																					
EURTAC: Rosell R et al	Europe ²	Erlotinib 150 mg/	PFS	77	68.0	NR		70.0	64.0	55.0	9.4	18.9																																																																																																																																																					
		Standard platinum-based doublet chemotherapy ³		76	79.0	NR		74.0	63.0	11.0	5.2	14.4																																																																																																																																																					
	PFS The patients receiving EGFR-TKI as front-line therapy had a significantly longer progression-free survival (PFS) than patients treated with chemotherapy [median PFS was 9.5 versus 5.9 months; hazard ratio (HR) 5																																																																																																																																																																

0.37; 95% confidence intervals (CI) 5 0.27–0.52; $p < 0.001$].

OS

The overall survival (OS) was numerically longer in the patients received EGFR-TKI than patients treated by chemotherapy, although the difference did not reach a statistical significance (median OS was 30.5 vs. 23.6 months; HR= 0.94; 95% CI 5 0.77–1.15; $p = 0.57$).



Meta-analysis of overall survival (OS) among patients receiving EGFR-TKI or chemotherapy. The pooled HR for OS failed to display a difference between EGFR-TKI and chemotherapy in patients with previously untreated NSCLC with mutated EGFR ($p = 0.57$). Subgroup analysis and sensitivity analysis of Gefitinib vs. Chemotherapy also revealed the same conclusion ($p = 0.78$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Comparing with first-line chemotherapy, treatment of EGFR-TKI achieved a statistical significantly longer PFS, higher ORR and numerically longer OS in the advanced NSCLC patients harboring activated EGFR mutations, thus, it should be the first choice in the previously untreated NSCLC patients with activated EGFR mutation.

Limitation:

- Nebenwirkungsprofile nicht untersucht

Anmerkungen der FB Med:

- Grant sponsors: Scientific Research Foundation of Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, China

Guetz et al., 2016 [26].

Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor

1. Fragestellung

Tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) markedly improve progression-free survival (PFS) of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) mutated for epidermal growth factor receptor (EGFR). Results on overall survival (OS) are less clear-cut. We performed a publication based meta-analysis to address further this issue.

2. Methodik

Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis	Population: patients with metastatic or advanced NSCLC (stage IIIB or IV) Intervention/Komparator: Firstline, exclusively among mutated patients → platinum-based doublet chemotherapy vs. EGFR TKI monotherapy Endpunkte: OS, PFS and toxicity Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Publications were identified by an electronic search using online using PubMed, updated on March 6, 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 studies included 2962 patients (780 males, 2182 females, mostly Asian, median age 60 years), 2909 adenocarcinomas (98 %), 1739 mutated tumors (897 exon 19 deletion, 699 L858 mutation), 448 stage IIIB, and 2222 stage IV (75 %) tumours and 2453 never smokers (83 %). Four studies assessed gefitinib, two studies assessed erlotinib, and two studies assessed afatinib. Chemotherapies were doublets including a platinum salt. All studies included patients with EGFR mutations, but six studies included only EGFR mutated patients <u>Hinweis</u>: Only Phase III studies included Qualitätsbewertung der Studien: We did not assess the quality of studies by Jadad score because there is no general agreement on the suitability of such scores.
	3. Ergebnisdarstellung • OS was similar among patients who first received TKI or chemotherapy. • Conversely, compared with chemotherapy, EGFR TKIs significantly improved PFS in patients with EGFR-mutated tumours (HR 0.37, 95 % CI 0.29-0.49, random effect model). • Concerning side effects, rash (RR 6.29, 95 % CI 4.05-9.77), diarrhoea (RR 3.51, 95 % CI 2.15-5.75), stomatitis (RR 3.57, 95 % CI 1.81-7.04), and interstitial lung disease (RR 6.07, 95 % CI 1.66-22.2) were significantly more frequent after TKIs. • As expected, fatigue (RR 0.38, 95 % CI 0.32-0.45), nausea/vomiting (RR 0.19, 95 % CI 0.11-0.32), and haematological disorders, including thrombocytopenia (RR 0.18, 95 % CI 0.09-0.35), anaemia (RR 0.22, 95 % CI 0.15-0.33), and grade 3-4 neutropenia (RR 0.06, 95 % CI 0.04-0.08), were significantly more frequent after chemotherapy.
	4. Fazit der Autoren: <i>The present MA shows no benefit on OS of first-line TKIs monotherapy compared with first-line chemotherapy in NSCL C. However, afatinib shows promising results in del19 patients. In EGFR-mutated patients, TKIs should be prescribed as first line therapy due to a better safety profile. Ongoing studies aim to compare the effects of various TKIs in order to determine the best therapeutic option. In wild-type patients or</i>

	<i>patients with unknown mutational status, first-line treatment should be chemotherapy.</i> 5. Hinweise durch FB Med Fehlende Bewertung der eingeschlossenen Studien, lediglich Angaben, dass ausschließlich Phase III Studien berücksichtigt wurden.
Haspinger ER et al., 2015 [27]. 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	1. Fragestellung We performed a systematic review and meta-analysis <u>using indirect comparisons</u> to estimate the risk/benefit associated with each drug.
	2. Methodik Population: patients of any age and race, with histologically proven NSCLC harboring an activating EGFR-mutation Intervention: First line EGFR-TKI Komparator: Standard chemotherapy (platinum-based doublet, at any dosage or number of cycles), generally considered of similar clinical efficacy Endpunkte: <u>Primary</u>: PFS → whenever possible only independently reviewed data were extracted <u>Secondary outcomes</u>: PFS in exon 19 deletion, PFS in L858R mutation, OS, ORR (complete and/or partial and/or stable assessed using RECIST criteria) and treatment related toxic events assessed with the NCI CT Criteria. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to June 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): The remaining 9 RCTs, which involved globally 1.774 EGFR-mutated patients, met all the inclusion/exclusion criteria and were included in the meta-analysis Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien:

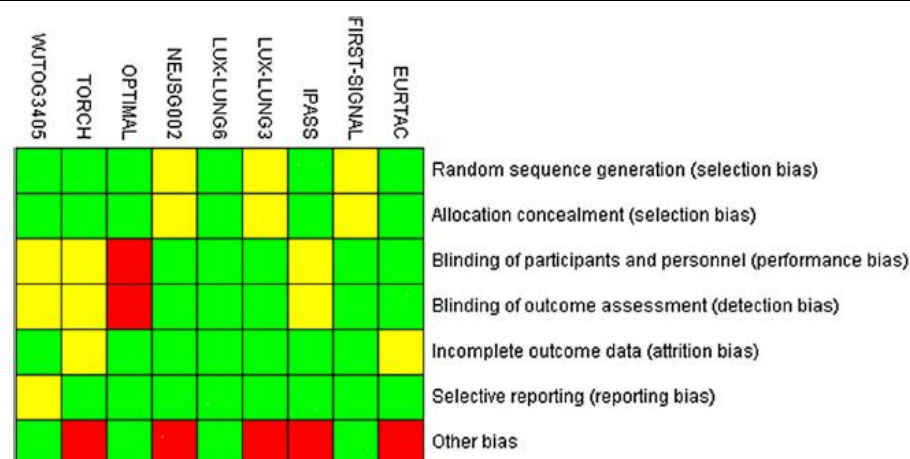


Fig. 6. Risk of bias summary: review authors' judgments about each risk of bias item for each included study.

Direct comparisons

Gefitinib versus chemotherapy alone

- Four RCTs enrolling 699 EGFR-mutation-positive patients compared the treatment effects of gefitinib versus chemotherapy on PFS. Pooled results showed a statistically significant difference for PFS and ORR. The combined HRs for PFS and ORR were 0.43 (95% CI 0.32–0.56; I²= 54%) and 2.45 (95% CI 2.03–2.95; I²= 0%) respectively, favoring gefitinib versus chemotherapy.
- Analyzing PFS separately for exon 19 deletion and L858R mutations, the results were still in favor of gefitinib (HR: 0.40; 95% CI 0.29–0.55; I²= 0% and HR: 0.53; 95% CI 0.38–0.76; I²= 0%).
- There was a non-statistically significant difference for OS, treatment-related death
- Gefitinib was associated with a statistically significant risk for diarrhea (RR: 2.00; 95% CI 1.40–2.85; I²= 80%), rash (RR: 4.42; 95% CI 2.82–6.92; I²= 84%), hypertransaminasemia (RR: 2.54; 95% CI 1.51–4.29; I²= 84%) compared with chemotherapy, but there was less risk of treatment discontinuation (RR: 0.51; 95% CI 0.36–0.73).

Erlotinib versus chemotherapy alone

- Three RCTs enrolling 366 EGFR-mutation-positive patients compared the treatment effects of erlotinib versus chemotherapy
- There was a statistically significant benefit with erlotinib over chemotherapy for PFS (HR: 0.32; 95% CI 0.16–0.65; I²= 84%), ORR (RR: 2.54, 95% CI 1.80–3.59; I²= 28%). Analyzing PFS separately for exon 19 deletion and L858R mutations, the results were still in favor of erlotinib (HR: 0.20; 95% CI 0.09–0.46; I²= 76% and HR: 0.38; 95% CI 0.18–0.79; I²= 64%).
- non-significant difference between erlotinib and chemotherapy for OS, treatment-related death, hypertransaminasemia
- Erlotinib was associated with significantly worsened diarrhea (RR: 2.55, 95%

CI 1.42–4.56; I²= 75%) and rash(RR: 4.42, 95% CI 1.57–12.44; I²= 93%) than chemotherapy, but the risk of treatment discontinuation was lower (RR:0.52, 95% CI 0.27–0.99; I²= 0%).

Afatinib versus chemotherapy alone

- Two RCTs enrolling 709 EGFR-mutation-positive patients compared the effects of afatinib versus chemotherapy
- These two studies showed a statistically significant benefit in PFS for afatinib versus chemotherapy (HR: 0.41, 95% CI 0.20–0.82; I²= 90%), confirmed for exon 19 mutation (HR: 0.24, 95% CI 0.17–0.33; I²= 4%), but not for L858R mutation. Analysis showed even an advantage in ORR (RR: 2.70, 95% CI 2.12–3.45, I²= 0%).
- Comparison for OS was based on data not yet mature for both trials with a non statistically significant result
- There were a statistically significant differences in diarrhea (RR: 6.98, 95% CI 4.97–9.81, I²= 0%), and rash (RR:10.90, 95% CI 6.89–17.24, I²= 0%). Afatinib did not seem to be associated with hypertransaminasemia, treatment discontinuation and treatment-related deaths.

Indirect comparisons

Gefitinib versus afatinib

- statistically non-significant difference between gefitinib and afatinib in PFS as a whole and PFS for patients with L858R mutation.
- For patients with exon 19 deletion afatinib seemed to be associated with better PFS. No differences were observed even in ORR.
- Indirect comparison for OS gave a statistically non-significant result.
- Gefitinib seemed less toxic than afatinib for diarrhea (RR: 0.29, 95% CI 0.20–0.41) and rash (RR: 0.41, 95% CI 0.25–0.65), but patients experienced more hypertransaminasemia (RR: 2.02, 95% CI 1.17–3.46).
- There were no differences in treatment discontinuation and treatment-related deaths.

Erlotinib versus afatinib:

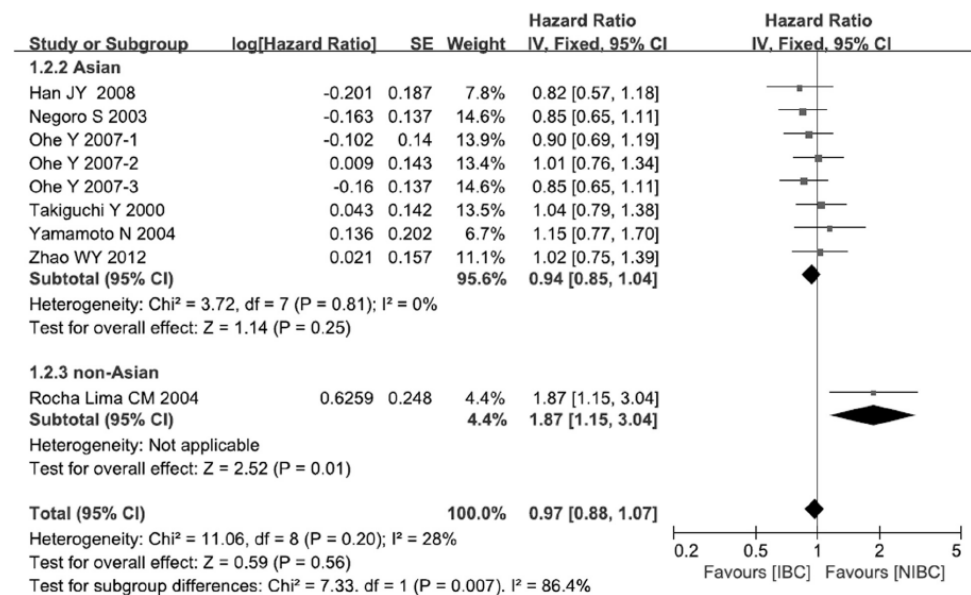
- The indirect comparison of erlotinib and afatinib showed a statistically non-significant difference in PFS as a whole and for exon 19 deletion and L858R mutation.
- No differences were found in ORR and in OS).
- Like gefitinib, erlotinib had a smaller number of events than afatinib for diarrhea (RR: 0.36, 95% CI 0.25–0.54) and rash (RR: 0.41, 95% CI 0.25–0.66).
- There were no differences in hypertransaminasemia, treatment discontinuation and treatment-related deaths.

Gefitinib versus erlotinib:

- Gefitinib and erlotinib gave the same benefit and safety profiles for all the outcomes except hypertransaminasemia where erlotinib is likely to be the

	avored drug (RR: 2.29,95% CI 1.63–3.23).
	4. Fazit der Autoren: <i>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-line treatment. In fact, due to a lack of direct comparisons made in the research carried out so far, prescriptive choice will not presently be based on scientific evidence. Therefore, we believe that “me too” drugs should be accepted by the regulatory agencies only when there is the final proof of greater efficacy or demonstrated less toxicity.</i>
Yang XQ et al., 2015 [64]. Comparison of first-line chemotherapy based on irinotecan or other drugs to treat non-small cell lung cancer in stage IIIB/IV: a systematic review and meta-analysis.	1. Fragestellung To compare the efficacy and toxicity of irinotecan-based chemotherapy (IBC) and non-irinotecan-based chemotherapy (NIBC) as first-line treatment for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC).
	2. Methodik Population: patients locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV) NSCLC Intervention: IBC Komparator: NIBC Endpunkte: overall response rate (ORR), OS and frequencies of toxicity Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Seven RCTs (6 RCTs from Asian population and 1 from non-Asian population) involving 1473 patients with previously untreated stage IIIB/IV NSCLC. In total, 590 patients with stage IIIB/IV NSCLC were randomized to receive IBC, and 883 patients to receive NIBC. The IBC regimen was irinotecan and platinum in five trials and irinotecan and docetaxel or gemcitabine in the remaining trials. Qualitätsbewertung der Studien: modified Jadad score
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> The quality of the seven trials was assessed using the modified Jadad score. The full score was seven points. As none of the trials was double-blinded, no trials received the highest possible score.

- IBC and NIBC were associated with similar ORR, OS and PFS
- Subgroups between Asian and non-Asian patients differed significantly in OS (HR: 0.94 vs 1.87, $p = 0.007$).



- There was no significant difference for hematological toxicity and significant worse for non-hematological toxicity (RR: 2.28, 95 %CI: 1.60 to 3.24, $p < 0.001$), when IBC compared to NIBC.

4. Fazit der Autoren: *As the available evidence suggests that IBC and NIBC are equivalent in terms of ORR, PFS, OS, at least in Asian patients, we recommend that IBC be considered as a first-line treatment in Asian patients with stage IIIB/IV NSCLC. However, the non-hematological toxicity of IBC must be considered.*

5. Hinweise der FBMed:

- meta-analysis aggregated patients with various histological types of advanced NSCLC

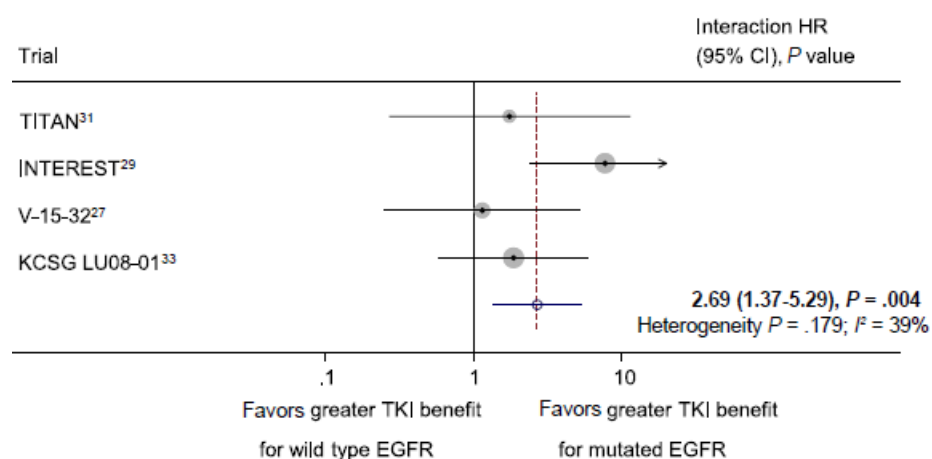
Systematische Reviews (Zweitlinientherapie)

Vale CL et al., 2015 [60]. Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials	1. Fragestellung We assessed the effect of TKIs as second-line therapy and maintenance therapy after first-line chemotherapy in two systematic reviews and meta-analyses, focusing on patients without EGFR mutations.
	2. Methodik Population: advanced NSCLC irrespective of sex, age, histology, ethnicity, smoking history, or EGFR mutational status. Patients should not have received previous TKIs Interventionen und Komparatoren: TKI (erlotinib or gefitinib) vs. chemotherapy Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Second line: 14 (4388) Maintenance: 6 (2697) Qualitätsbewertung der Studien: The risk of bias of individual trials was assessed with a low risk of bias being desirable for sequence generation, allocation concealment, and completeness of outcome data reporting. Trials in the maintenance setting should have also been at low risk of bias for blinding. Heterogenitätsuntersuchungen: I^2
	3. Ergebnisdarstellung Studiencharakteristika: siehe <i>Anhang</i> Zweitlinienbehandlung Trials compared TKIs with either docetaxel or pemetrexed chemotherapy and were conducted between 2003 and 2012. Six trials were carried out in predominantly Asian populations. Randomized patients had good performance status (0-2) and median age ranged from 54.5 to 67.5 years (range, 20-88 years). Most were men and either current or former smokers. One trial included considerably more women (85%) and only never-smokers. Three trials randomized patients with wild type EGFR exclusively. Five trials evaluated EGFR mutation status using a range of methods (including DAKO EGFR Pharma DX and Eppendorf Piezo-electric microdissector). Mutation status was not evaluated in 5 trials. Twelve trials (3963 patients, 90% of total) reported PFS and 14 trials (4355 patients, 99% of total) reported OS. One trial, published in Chinese language, was judged to be unclear for all domains. The remaining 13 trials were all at low risk of bias regarding incomplete outcome data. Missing data on EGFR mutational status largely resulted from unavailable tumor samples or because the trials were conducted before widespread testing. All were judged to be at low risk of bias for sequence generation. For allocation concealment, 10 trials were judged to be at low risk of

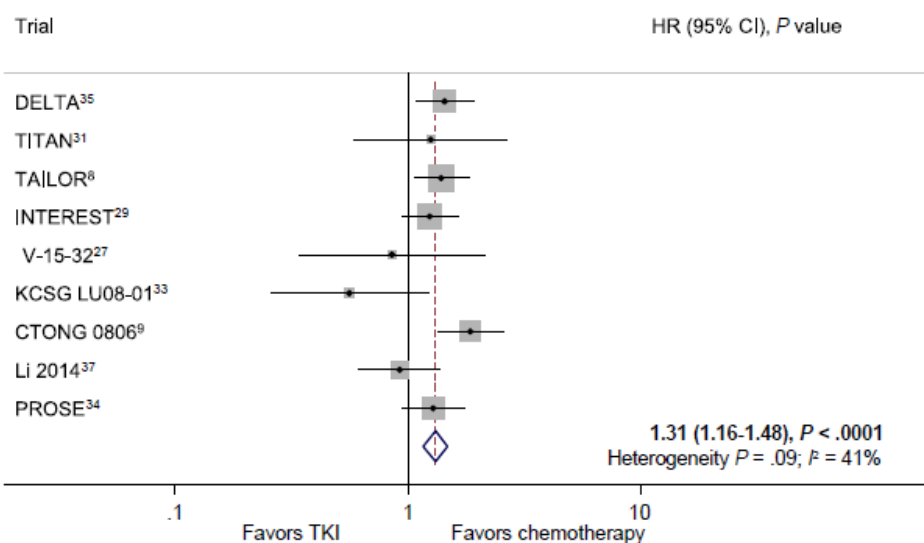
bias and 3 were judged as unclear risk. No trials were judged to be at high risk for any of the domains assessed.

PFS

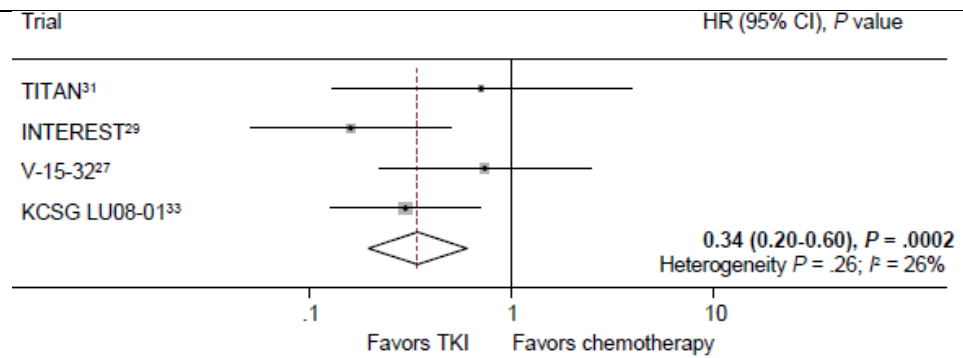
TKI vs. Chemotherapie



TKI Versus Chemotherapy (1302 Patients With Wild Type EGFR)



TKI Versus Chemotherapy (113 Patients With Mutated EGFR)



OS

Table 2 Results for Overall Survival

	Trial, n	Patient, n	Fixed Effect			Random Effect			Interaction HR ^a (95% CI) P	Interaction Heterogeneity, P
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P		
Second-Line Treatment										
EGFR wild type	9	1400	1.06	0.93-1.22	.37	1.06	0.93-1.20	.37	1.15 (0.60-2.18)	.68
EGFR mutations	4	97	0.90	0.49-1.64	.72	0.90	0.49-1.64	.72		
Maintenance Treatment										
EGFR wild type	3	707	0.85	0.72-1.02	.06	0.87	0.70-1.07	.70	1.40 (0.76-2.57)	.28
EGFR mutations	3	120	0.59	0.33-1.05	.07	0.59	0.33-1.05	.07		.49

Abbreviations: EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
^aInteraction HR > 1 shows greater TKI benefit for mutated EGFR.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

For patients with wild type EGFR, TKIs seem to be an ineffective second-line treatment compared with chemotherapy, but might be effective as maintenance treatment, compared with no active treatment. In both settings, TKIs offer **PFS benefits** to patients with mutated EGFR.

- Results showed the effect of TKIs on progression-free survival (PFS) depended on EGFR status (interaction hazard ratio [HR], 2.69; P = .004). Chemotherapy benefited patients with wild type EGFR (HR, 1.31; P < .0001), TKIs benefited patients with mutations (HR, 0.34; P = .0002). Based on 12 trials (85% of randomized patients) the benefits of TKIs on PFS decreased with increasing proportions of patients with wild type EGFR (P = .014).
- Six trials of maintenance therapy (2697 patients) were included. Results showed that although the effect of TKIs on PFS depended on EGFR status (interaction HR= 3.58; P < .0001), all benefited from TKIs (wild type EGFR: HR, 0.82; P = .01; mutated EGFR: HR= 0.24; P < .0001). There was a suggestion that benefits of TKIs on PFS decreased with increasing proportions of patients with wild type EGFR (P = .11).

Zhao N et al., 2014 [66].

Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy

1. Fragestellung

We sought to evaluate the effectiveness of EGFR-TKI as second-line treatment in EGFR wild-type NSCLC.

2. Methodik

Population: previously treated advanced NSCLC with wild-type EGFR

as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials

Intervention: EGFR TKIs

Komparator: chemotherapy

Endpunkte: progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR)

Suchzeitraum: bis 07/ 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6/990 (5 phase III)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

Heterogenitätsuntersuchungen: χ^2 -based Q test; $p > 0,05$ indicates low heterogeneity; $p \leq 0,05$ reflects high heterogeneity, if significant random-effects model used, if not significant FEM used

„Publication bias“: tested by funnel plot

3. Ergebnisdarstellung

Characteristics of the randomized trials included in the meta-analysis.

Author, study	Year	Experimental and control	Detection method	Primary endpoint	Method of assessment	EGFR-WT patients	PR/CR patients	ORR (%)	Median-PFS (Mon)	HR (95%CI, P)	Median-OS (Mon)	HR (95% CI, P)	Jadad score
Kim E.S. INTEREST [20] (Douillard J.Y. [25])	2008	Gefitinib Docetaxel	Direct sequencing	OS	Subgroup analysis	106 123	7 12	6.6 9.8	1.7 2.6	HR = 1.24 (0.94–1.64, P = 0.14)	6.4 6.0	HR = 1.02 (0.78–1.33, P = 0.91)	3
Ciuleanu T. TITAN [21]	2012	Erlotinib Doc/Pem	Direct sequencing	OS	Subgroup analysis	75 74	6 5	7.9 6.3	1.4 2.0	HR = 1.25 (0.88–1.78, P = 0.20)	6.6 4.4	HR = 0.85 (0.59–1.22, P = 0.37)	3
Sun J.M. KCSG-LU08-01 [22]	2012	Gefitinib Pemetrexed	Direct sequencing	PFS	Subgroup analysis	18 20	NA		5.9 2.7	HR = 0.56 (0.28–1.13, P = 0.099)	NA		3
Garassino M.C. TAILOR [18]	2013	Erlotinib Docetaxel	Sanger's sequencing and RFLP	OS	Head-to-head trial	110 109	3 15	3 15.5	2.4 2.9	HR = 0.72 (0.55–0.94, P = 0.01)	5.4 8.2	HR = 0.78 (0.51–1.05, P = 0.10)	3
Yang J.J. CTONG0806 [16]	2013	Gefitinib Pemetrexed	Direct sequencing	PFS	Head-to-head trial	81 76	11 10	14.7 13.3	1.6 4.8	HR = 0.51 (0.36–0.73, P < 0.0001)	NA		3
Okano Y. DELTA [17]	2013	Erlotinib Docetaxel	NA	PFS	Head-to-head trial	109 89	6 17	5.6 20	1.3 2.9	HR = 1.44 (1.08–1.92, P = 0.013)	9.0 9.2	HR = 0.98 (0.69–1.39, P = 0.914)	3

Abbreviations: EGFR-WT, epidermal growth factor receptor wild type; Doc, docetaxel; Pem, pemetrexed; NA, not available.

PFS (EGFR-TKIs vs. chemotherapy)

HR 1,37; 95 % KI 1,20 – 1,56; $p < 0,00001$ – in the second-/third-line treatment of EGFR wild-type NSCLC, PFS significantly inferior in EGFR-TKI group compared with chemotherapy group

gefitinib and erlotinib significantly inferior to chemotherapy

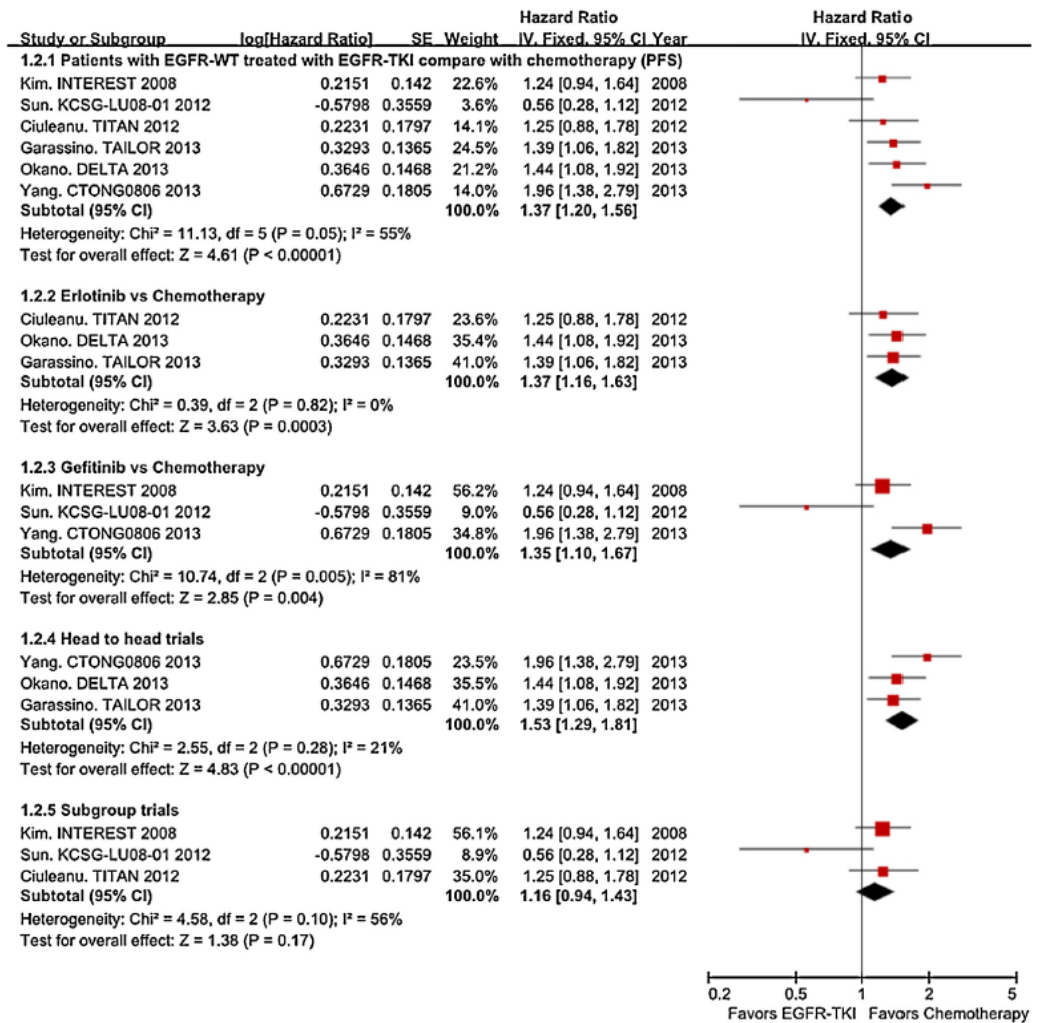
erlotinib vs. chemotherapy: HR 1,37; 95 % KI 1,16 – 1,63, $p = 0,0003$

gefitinib vs. chemotherapy: HR 1,35; 95 % KI 1,10 – 1,67, $p = 0,004$

head-to-head trials: results favored chemotherapy more obviously (HR 1,53; 95 % KI 1,29 – 1,81; $p < 0.00001$)

subgroup trials, which had only subgroup analyses for EGFR wild-type patients: PFS not significantly different (HR 1,16; 95 % KI 0,94 – 1,43; $p = 0,17$)

PFS bei EGFR wild type:



OS and ORR

- equal results

OS bei EGFR wild type:

	<table><tr><th>Study or Subgroup</th><th>log(Hazard Ratio)</th><th>SE</th><th>Weight</th><th>Hazard Ratio</th><th>IV, Fixed, 95% CI</th><th>Year</th><th>Hazard Ratio</th><th>IV, Fixed, 95% CI</th></tr><tr><td colspan="9">2.1.1 Patients with EGFR-WT treated with EGFR-TKI compare with chemotherapy (OS)</td></tr><tr><td>Kim. INTEREST 2008</td><td>0.0198</td><td>0.1361</td><td>37.6%</td><td>1.02 [0.78, 1.33]</td><td></td><td>2008</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Ciuleanu. TITAN 2012</td><td>-0.1625</td><td>0.1853</td><td>20.3%</td><td>0.85 [0.59, 1.22]</td><td></td><td>2012</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Garassino. TAILOR 2013</td><td>0.2469</td><td>0.1848</td><td>20.4%</td><td>1.28 [0.89, 1.84]</td><td></td><td>2013</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Okano. DELTA 2013</td><td>-0.0202</td><td>0.1787</td><td>21.8%</td><td>0.98 [0.69, 1.39]</td><td></td><td>2013</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>1.02 [0.87, 1.20]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Chi² = 2.53, df = 3 (P = 0.47); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)</td></tr><tr><td colspan="9">2.1.2 Erlotinib vs Chemotherapy</td></tr><tr><td>Ciuleanu. TITAN 2012</td><td>-0.1625</td><td>0.1853</td><td>32.5%</td><td>0.85 [0.59, 1.22]</td><td></td><td>2012</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Okano. DELTA 2013</td><td>-0.0202</td><td>0.1787</td><td>34.9%</td><td>0.98 [0.69, 1.39]</td><td></td><td>2013</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Garassino. TAILOR 2013</td><td>0.2469</td><td>0.1848</td><td>32.6%</td><td>1.28 [0.89, 1.84]</td><td></td><td>2013</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>1.02 [0.83, 1.26]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Chi² = 2.53, df = 2 (P = 0.28); I² = 21%</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)</td></tr><tr><td colspan="9">2.1.3 Gefitinib vs Chemotherapy</td></tr><tr><td>Kim. INTEREST 2008</td><td>0.0198</td><td>0.1361</td><td>100.0%</td><td>1.02 [0.78, 1.33]</td><td></td><td>2008</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>1.02 [0.78, 1.33]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Not applicable</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)</td></tr><tr><td colspan="9">2.1.4 Head to head trials</td></tr><tr><td>Okano. DELTA 2013</td><td>-0.0202</td><td>0.1787</td><td>51.7%</td><td>0.98 [0.69, 1.39]</td><td></td><td>2013</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Garassino. TAILOR 2013</td><td>0.2469</td><td>0.1848</td><td>48.3%</td><td>1.28 [0.89, 1.84]</td><td></td><td>2013</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>1.12 [0.87, 1.43]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Chi² = 1.08, df = 1 (P = 0.30); I² = 7%</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)</td></tr><tr><td colspan="9">2.1.5 Subgroup trials</td></tr><tr><td>Kim. INTEREST 2008</td><td>0.0198</td><td>0.1361</td><td>65.0%</td><td>1.02 [0.78, 1.33]</td><td></td><td>2008</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Ciuleanu. TITAN 2012</td><td>-0.1625</td><td>0.1853</td><td>35.0%</td><td>0.85 [0.59, 1.22]</td><td></td><td>2012</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>0.96 [0.77, 1.19]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Heterogeneity: Chi² = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="9">Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)</td></tr></table>	Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	Hazard Ratio	IV, Fixed, 95% CI	Year	Hazard Ratio	IV, Fixed, 95% CI	2.1.1 Patients with EGFR-WT treated with EGFR-TKI compare with chemotherapy (OS)									Kim. INTEREST 2008	0.0198	0.1361	37.6%	1.02 [0.78, 1.33]		2008			Ciuleanu. TITAN 2012	-0.1625	0.1853	20.3%	0.85 [0.59, 1.22]		2012			Garassino. TAILOR 2013	0.2469	0.1848	20.4%	1.28 [0.89, 1.84]		2013			Okano. DELTA 2013	-0.0202	0.1787	21.8%	0.98 [0.69, 1.39]		2013			Subtotal (95% CI)			100.0%	1.02 [0.87, 1.20]					Heterogeneity: Chi ² = 2.53, df = 3 (P = 0.47); I ² = 0%									Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)									2.1.2 Erlotinib vs Chemotherapy									Ciuleanu. TITAN 2012	-0.1625	0.1853	32.5%	0.85 [0.59, 1.22]		2012			Okano. DELTA 2013	-0.0202	0.1787	34.9%	0.98 [0.69, 1.39]		2013			Garassino. TAILOR 2013	0.2469	0.1848	32.6%	1.28 [0.89, 1.84]		2013			Subtotal (95% CI)			100.0%	1.02 [0.83, 1.26]					Heterogeneity: Chi ² = 2.53, df = 2 (P = 0.28); I ² = 21%									Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)									2.1.3 Gefitinib vs Chemotherapy									Kim. INTEREST 2008	0.0198	0.1361	100.0%	1.02 [0.78, 1.33]		2008			Subtotal (95% CI)			100.0%	1.02 [0.78, 1.33]					Heterogeneity: Not applicable									Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)									2.1.4 Head to head trials									Okano. DELTA 2013	-0.0202	0.1787	51.7%	0.98 [0.69, 1.39]		2013			Garassino. TAILOR 2013	0.2469	0.1848	48.3%	1.28 [0.89, 1.84]		2013			Subtotal (95% CI)			100.0%	1.12 [0.87, 1.43]					Heterogeneity: Chi ² = 1.08, df = 1 (P = 0.30); I ² = 7%									Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)									2.1.5 Subgroup trials									Kim. INTEREST 2008	0.0198	0.1361	65.0%	1.02 [0.78, 1.33]		2008			Ciuleanu. TITAN 2012	-0.1625	0.1853	35.0%	0.85 [0.59, 1.22]		2012			Subtotal (95% CI)			100.0%	0.96 [0.77, 1.19]					Heterogeneity: Chi ² = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I ² = 0%									Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)								
Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	Hazard Ratio	IV, Fixed, 95% CI	Year	Hazard Ratio	IV, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
2.1.1 Patients with EGFR-WT treated with EGFR-TKI compare with chemotherapy (OS)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Kim. INTEREST 2008	0.0198	0.1361	37.6%	1.02 [0.78, 1.33]		2008																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Ciuleanu. TITAN 2012	-0.1625	0.1853	20.3%	0.85 [0.59, 1.22]		2012																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Garassino. TAILOR 2013	0.2469	0.1848	20.4%	1.28 [0.89, 1.84]		2013																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Okano. DELTA 2013	-0.0202	0.1787	21.8%	0.98 [0.69, 1.39]		2013																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.02 [0.87, 1.20]																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Chi ² = 2.53, df = 3 (P = 0.47); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
2.1.2 Erlotinib vs Chemotherapy																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Ciuleanu. TITAN 2012	-0.1625	0.1853	32.5%	0.85 [0.59, 1.22]		2012																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Okano. DELTA 2013	-0.0202	0.1787	34.9%	0.98 [0.69, 1.39]		2013																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Garassino. TAILOR 2013	0.2469	0.1848	32.6%	1.28 [0.89, 1.84]		2013																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.02 [0.83, 1.26]																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Chi ² = 2.53, df = 2 (P = 0.28); I ² = 21%																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
2.1.3 Gefitinib vs Chemotherapy																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Kim. INTEREST 2008	0.0198	0.1361	100.0%	1.02 [0.78, 1.33]		2008																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.02 [0.78, 1.33]																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
2.1.4 Head to head trials																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Okano. DELTA 2013	-0.0202	0.1787	51.7%	0.98 [0.69, 1.39]		2013																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Garassino. TAILOR 2013	0.2469	0.1848	48.3%	1.28 [0.89, 1.84]		2013																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.12 [0.87, 1.43]																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Chi ² = 1.08, df = 1 (P = 0.30); I ² = 7%																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
2.1.5 Subgroup trials																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Kim. INTEREST 2008	0.0198	0.1361	65.0%	1.02 [0.78, 1.33]		2008																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Ciuleanu. TITAN 2012	-0.1625	0.1853	35.0%	0.85 [0.59, 1.22]		2012																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.96 [0.77, 1.19]																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Chi ² = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Chemotherapy improves PFS significantly but not OS, compared with EGFR-TKIs as a second-line treatment in advanced NSCLC with wild-type EGFR. Whether EGFR-TKIs should be used in EGFR wild-type patients should be considered carefully. <i>Hinweise durch FB Med:</i> • study quality not further discussed • eine Phase II Studie enthalten • no evidence of publication bias • authors declared no potential conflicts of interest • work supported by Key Technologies R&D Program of Guangzhou (2011Y2-00014) and Key Laboratory Program of Guangdong (2012A061400006) (Y.L. Wu)																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Ganguli A et al., 2013 [15]. The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung	1. Fragestellung The purpose of this review is to systematically assess the available literature reporting QOL results in clinical trial studies of guideline-supported 2L chemotherapy with docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed for the treatment for advanced NSCLC. 2. Methodik Population: advanced NSCLC																																																																																																																																																																																																																																																																																																									

cancer: a systematic review	Intervention: Patients were treated with docetaxel, pemetrexed, erlotinib, or gefitinib; Second-line (2L) Komparator: Nicht spezifiziert Endpunkte: quality of life (QOL) Suchzeitraum: 2000 bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28/Range: 31 – 1 692 Qualitätsbewertung der Studien: Checklist for Evaluating QOL Outcomes in Cancer Clinical Trials Heterogenitätsuntersuchungen: qualitativ berücksichtigt und berichtet																																																																																				
	3. Ergebnisdarstellung • Docetaxel: 8 trials; Erlotinib 4 trials; gefitinib: 11 trials; pemetrexed one trial • Function Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L): used in 12 studies; European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC-QLQ30/LC13): used in 9 studies;Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): used in 4 studies • Median age of participants: 58 – 68 years; PS 0 – 1; Table 2 Summary of QOL-related significant results stratified by therapeutic agent <table><tr><th>Domain/areas</th><th>Docetaxel</th><th>Gefitinib</th><th>Erlotinib</th></tr><tr><td>Overall QOL</td><td>T</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Domain specific</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Social functioning</td><td></td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Physical functioning</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Emotional functioning</td><td></td><td>X</td><td>X, T</td></tr><tr><td>Role functioning</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Symptoms</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Pain</td><td>X, T</td><td>X</td><td>X, T</td></tr><tr><td>Appetite</td><td>X, T</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Cough</td><td>X, T</td><td>X</td><td>X, T</td></tr><tr><td>Dyspnea</td><td>X</td><td>X</td><td>X, T</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Vomiting</td><td>X, T</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Sore mouth</td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>Constipation</td><td></td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>Analgesic use</td><td>X, T</td><td></td><td>T</td></tr><tr><td>Hair loss</td><td>T</td><td></td><td>T</td></tr><tr><td>Hemoptysis</td><td>X</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Diarrhea</td><td>T</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Trial outcome index</td><td></td><td>T</td><td></td></tr></table> No significant results were found for pemetrexed QOL, quality of life; T, significant effects on time to deterioration; X, significant results in QOL score Studienqualität sehr heterogen	Domain/areas	Docetaxel	Gefitinib	Erlotinib	Overall QOL	T	X	X	Domain specific				Social functioning		X		Physical functioning		X	X	Emotional functioning		X	X, T	Role functioning	X	X		Symptoms				Pain	X, T	X	X, T	Appetite	X, T	X		Cough	X, T	X	X, T	Dyspnea	X	X	X, T	Fatigue	X	X	X	Vomiting	X, T			Sore mouth			X	Constipation			X	Analgesic use	X, T		T	Hair loss	T		T	Hemoptysis	X			Diarrhea	T			Trial outcome index		T	
Domain/areas	Docetaxel	Gefitinib	Erlotinib																																																																																		
Overall QOL	T	X	X																																																																																		
Domain specific																																																																																					
Social functioning		X																																																																																			
Physical functioning		X	X																																																																																		
Emotional functioning		X	X, T																																																																																		
Role functioning	X	X																																																																																			
Symptoms																																																																																					
Pain	X, T	X	X, T																																																																																		
Appetite	X, T	X																																																																																			
Cough	X, T	X	X, T																																																																																		
Dyspnea	X	X	X, T																																																																																		
Fatigue	X	X	X																																																																																		
Vomiting	X, T																																																																																				
Sore mouth			X																																																																																		
Constipation			X																																																																																		
Analgesic use	X, T		T																																																																																		
Hair loss	T		T																																																																																		
Hemoptysis	X																																																																																				
Diarrhea	T																																																																																				
Trial outcome index		T																																																																																			
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Significant improvements in overall QOL with 2L chemotherapy for advanced NSCLC were infrequent. Single-arm studies and those with less toxic regimens more commonly provided statistically significant improvements in OOL outcomes.																																																																																				

	Methodological heterogeneity impedes cross-study QOL comparisons. Anmerkungen FB Med: • auch Phase II und Beobachtungsstudien eingeschlossen • P.W., X.G., J.A.C., and M.F.B. are employees of Pharmerit International, which received funding support related to the development of this manuscript from Abbott Laboratories. A.G. and S.R. are employees of Abbott Laboratories.
Jiang J et al., 2011 [29]. Gefitinib versus Docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials	1. Fragestellung A meta-analysis of randomized controlled trials was performed to compare the efficacy, quality of life (QOL), symptom improvement and toxicities of gefitinib with docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. 2. Methodik: Population: Patienten mit einem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die mindestens ein vorheriges Chemotherapie-Regime erhalten haben, positiver Marker für EGFR-Mutation kein Einschlusskriterium Vergleich: Gefitinib vs. Docetaxel Endpunkte: OS, PFS, ORR, Lebensqualität und Symptomverbesserung, Nebenwirkungen Suchzeitraum: bis Mai 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4/2 257 Qualitätsbewertung der Primärstudien: Jadad score Heterogenitätsuntersuchung: I² 3. Ergebnisse: • <u>Jadad:</u> für drei Studien nur 2 von 5 Punkten, eine Studie erreicht 5 Punkte • <u>OS, PFS:</u> keine statistisch signifikanten Unterschiede; keine statistische Heterogenität • <u>ORR:</u> statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45, p = 0.04), bei signifikanter Heterogenität • <u>Lebensqualität und Symptomverbesserung:</u> statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib hinsichtlich dem FACT-L und dem TOI Fragebogen (RR: 1.55; 95%KI: 1.27-1.88; p = 0.00 / RR: 1.86; 95%KI: 1.43-2.42; p = 0.00), kein Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik • <u>Nebenwirkungen:</u> Stat. signifikant mehr Risiko hinsichtlich Grad 3/4 Neutropenien und Fatigue unter Docetaxel, verglichen mit Gefinitib (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03; p=0.00 / OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70; p=0.00). Gegensätzlich zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel hinsichtlich Grad 3/4 Hautausschlägen (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6.63; p=0.01). Grad 3/4 Erbrechen, Übelkeit und Durchfälle

	waren vergleichbar zwischen den Gruppen. 4. Fazit der Autoren: Although similar OS and PFS, gefitinib showed an advantage over docetaxel in terms of objective response rate, QoL and tolerability. Therefore, gefitinib is an important and valid treatment option for previously treated advanced non-small-cell lung cancer patients. <i>Hinweise FB Med:</i> • <i>Notwendigkeit der EGFR-Mutation nicht diskutiert</i> • <i>eine Phase II Studie eingeschlossen</i> • <i>Acknowledgements: analysis supported by a grant from the scientific research foundation of Huashan Hospital Fudan University</i> • <i>all authors indicated no potential conflicts of interest</i> • <i>publication bias was not found</i>
Greenhalgh J et al., 2015 [25]. Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation	1. Fragestellung To appraise the clinical effectiveness and cost-effectiveness of erlotinib [Tarceva, Roche (UK) Ltd] and gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca) compared with each other, docetaxel or best supportive care (BSC) for the treatment of NSCLC after disease progression following prior chemotherapy. The effectiveness of treatment with gefitinib was considered only for patients with epidermal growth factor mutation-positive (EGFR M +) disease. The remit of this appraisal is to review and update (if necessary) the clinical effectiveness and cost-effectiveness evidence base described in NICE TA 162 and NICE TA 175. 2. Methodik Population: Adults with locally advanced or metastatic NSCLC that has progressed following prior chemotherapy Interventionen und Komparatoren: Gefitinib oder Erlotinib Erlotinib and gefitinib to be compared with each other and with: • docetaxel • best supportive care Endpunkte: PFS, OS, Response Rate, AE, HRQoL Suchzeitraum: bis 04 /2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 / k.A. davon: 7 Gefitinib vs. Chemotherapie oder BSC, 4 Erlotinib vs. Chemotherapie oder BSC, 1 Gefitinib vs. Erlotinib Qualitätsbewertung der Studien: Centre for Reviews and Dissemination at York University's suggested criteria Heterogenitätsuntersuchungen: Funding: The National Institute for Health Research Health Technology

3. Ergebnisdarstellung

TABLE 8 Summary of included trials

Trial	Design	Intervention	Comparator	Patient population (EGFR M+, EGFR M– or EGFR unknown)	Retrospective EGFR subgroup data available
Gefitinib vs. erlotinib					
Kim et al. ³²	Open-label, non-comparative randomised Phase II trial	Gefitinib	Erlotinib	EGFR M+ and two out of three factors associated with EGFR mutations	Yes
Gefitinib vs. docetaxel					
Bhatnagar et al. ³³	RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	No
INTEREST ³⁴	Open-label Phase III RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	Yes
ISTANA ³⁵	Open-label Phase III RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	No
Li et al. ³⁶	RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	No
SIGN ³⁷	Open-label Phase II RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	No
V-15-32 ³⁸	Open-label Phase III RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	Yes
Gefitinib vs. placebo					
ISEL ³⁹	Placebo-controlled Phase III RCT	Gefitinib + BSC	Placebo + BSC	EGFR unknown	Yes
Erlotinib vs. docetaxel					
DELTA ⁴⁰	Open-label Phase III RCT	Erlotinib	Docetaxel	EGFR M+ and EGFR M–	Yes
TAILOR ⁴¹	Open-label Phase III RCT	Erlotinib	Docetaxel	EGFR M– only	Yes
Erlotinib vs. docetaxel/pemetrexed					
TITAN ⁴²	Open-label Phase III RCT	Erlotinib	Docetaxel or pemetrexed	EGFR unknown	Yes
Erlotinib vs. placebo					
BR21 ³¹	Placebo-controlled Phase III RCT	Erlotinib	Placebo	EGFR unknown	Yes

DELTA, Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial; INTEREST, IRESSA NSCLC Trial Evaluating Response and Survival versus Taxotere; ISTANA, IRESSA as Second-line Therapy in Advanced NSCLC – Korea; ISEL, IRESSA Survival Evaluation in Lung cancer; SIGN, Second-line Indication of Gefitinib in NSCLC; TAILOR, Tarceva Italian Lung Optimization tRIal; TITAN, Tarceva In Treatment of Advanced NSCLC.

Epidermal growth factor mutation positive: No trials were identified that were conducted in a population of solely EGFR M+ patients.

Trial	Type of trial	Intervention	Comparator	Number patients	Location	Median follow-up	Trial support	Treatment crossover
Gefitinib vs. erlotinib								
Kim et al. 2012 ²³	Open-label, non-comparative randomised Phase II	Gefitinib 250 mg daily	Erlotinib 150 mg daily	N = 96; gefitinib, n = 48; erlotinib n = 48	South Korea	16.3 months	IN-SUMG Foundation for Medical Research	At the discretion of each physician
Gefitinib vs. docetaxel								
*Bhatnagar et al. 2012 ²³	RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks	N = 30	India	2 years	NS	NS
INTEREST 2008 ²⁴	Open-label Phase III non-inferiority RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks	N = 1466; gefitinib, n = 733; docetaxel, n = 733	Europe, Asia and the Americas	7.6 months	AstraZeneca	Gefitinib arm: n = 28 (4%) EGFR TKI; n = 226 (31%) docetaxel; n = 112 (15%) other chemotherapy Docetaxel arm: n = 4 (1%) docetaxel; n = 288 (37%) EGFR TKI; n = 74 (10%) other chemotherapy
ISTANA 2010 ²⁵	Open-label Phase III RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks	N = 161; gefitinib, n = 82; docetaxel, n = 79	Korea	13 months	AstraZeneca	Gefitinib arm: 24.7% received no further systemic chemotherapy apart from further EGFR TKIs (2.5% gefitinib/erlotinib), 22.2% received no treatment, 29.6% received docetaxel and 44.4% received other chemotherapy Docetaxel arm: 67.1% received an EGFR TKI and 6.6% received other chemotherapy
Li et al. 2010 ²⁶	RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks	N = 98; gefitinib, n = 50; docetaxel, n = 48	People's Republic of China	NS	NS	NS
Gefitinib vs. docetaxel								
SGN 2006 ²⁷	Open-label Phase II RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks	N = 141; gefitinib, n = 68; docetaxel, n = 73	Europe, South America and the Middle East	9.2 months (gefitinib), 9.4 months (docetaxel)	AstraZeneca	NS
V-15-32 2008 ²⁸	Open-label Phase III non-inferiority RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 60 mg/m ² every 3 weeks	N = 490; gefitinib, n = 245; docetaxel, n = 244 ^a	Japan	21 months	AstraZeneca	Crossover was greater than initially expected, and differences in the number and types of patients who received these post-study treatments complicated interpretation of survival results
Gefitinib vs. placebo								
ISEL 2005 ²⁹	Placebo-controlled double-blind Phase III RCT	Gefitinib 250 mg daily	Placebo + BSC	N = 1692; gefitinib, n = 1129; placebo, n = 563	Europe, Asia, Central and South America, Australia and Canada	7.2 months	AstraZeneca	Placebo arm: 3% received gefitinib. All subsequent treatments for NSCLC were well balanced between the treatment groups. The protocol allowed for up to 15% crossover to gefitinib
Erlotinib vs. docetaxel								
*DELTA 2013 ³⁰	Open-label Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Docetaxel 60 mg/m ² every 3 weeks	N = 301; erlotinib, n = 150; docetaxel, n = 151	Japan	NS	Japanese National Hospital Organization	NS
TAILOR 2013 ³¹	Open-label Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Docetaxel 75 mg/m ²	N = 222; erlotinib, n = 112; docetaxel, n = 110	Italy	33 months	Italian Agency for Drug Administration	No crossover allowed Erlotinib arm: seven participants crossed over Docetaxel arm: four participants crossed over. Third-line treatment with pemetrexed/GBM/VN
Erlotinib vs. docetaxel/pemetrexed								
TITAN 2012 ³²	Open-label Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Docetaxel or pemetrexed dosing at discretion of the investigator	N = 424; erlotinib, n = 203; chemotherapy, n = 221	International	Erlotinib: 27.9 months, docetaxel/pemetrexed: 24.8 months	Hoffmann F – La Roche, Basel, Switzerland	Erlotinib arm: 25% antineoplastic, 23% docetaxel or PAX Chemotherapy arm: 12% antineoplastic, 23% TKIs, 5% switch to docetaxel, 7% switch to pemetrexed
Erlotinib vs. placebo								
BR21 2005 ³³	Placebo-controlled Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Placebo	N = 731; erlotinib, n = 488; placebo, n = 243	International	NS	Supported in part by a grant from OSI Pharmaceuticals	Erlotinib arm: 8 (1.6%) Placebo arm: 18 (7.4%) received other EGFR inhibitors after study medication discontinued

GBM, gemtadine; NS, not stated; PAX, paxitaxel; VN, vinorelbine.

a Abstract only.

b One person was excluded from the docetaxel group after randomisation for a good clinical practice violation.

	Summary of clinical results Epidermal growth factor mutation-positive population - No trials were identified that were conducted in a population of solely EGFR M+ patients. Limited EGFR mutation status data were retrospectively derived from relatively small subgroup analyses of RCTs that included patients of unknown EGFR mutation status at the time of randomisation. - Four studies reported OS outcomes^{31,34,39,42} none of which was statistically significantly different for any of the comparisons described. - Five studies reported PFS^{31,32,34,39,42} but only one trial³⁶ found a statistically significant improvement for any comparison considered, and the results favoured gefitinib over docetaxel. Epidermal growth factor mutation-negative population - Key data were derived from results of TAILOR⁴¹ and DELTA⁴⁰ trials. - EGFR mutation status data were retrospectively derived from subgroup analyses in BR.21,^{31,43} Kim et al.,³² TITAN,⁴² INTEREST,^{34,45} and ISEL.^{39,44} - OS outcome: no statistically significant differences were noted for OS for either erlotinib or gefitinib compared with any treatment. - PFS outcome: TAILOR⁴¹ and DELTA⁴⁰ reported a statistically significant benefit of docetaxel compared with erlotinib. No statistically significant PFS benefit was reported from subgroup data. - RR patients in the docetaxel arm of TAILOR⁴¹ had statistically significantly higher RRs than patients in the erlotinib arm. Epidermal growth factor mutation unknown: overall population - Data were available from 11 trials³¹⁻⁴¹ carried out in populations in which EGFR mutation status was not a factor in the recruitment process (or in which overall trial results were presented). - OS outcome: the only statistically significant OS benefit for any treatment was reported in BR.21³¹ (erlotinib vs. placebo). However, this finding was based on an adjusted rather than an unadjusted analysis of the data. PFS outcome: ¢ Gefitinib versus docetaxel – only one of the four trials (ISTANA³⁵) reported a statistically significant benefit of gefitinib. ¢ Gefitinib versus BSC – gefitinib was reported to have a statistically significant benefit.³⁹ ¢ Erlotinib versus placebo (BR.21³¹) – a statistically significant PFS benefit of erlotinib was reported (in an adjusted analysis). - RR of the trials reporting RRs^{31,32,34-39,41} two noted significant differences in favour of gefitinib when compared with docetaxel³⁸ and BSC.³⁹ Meta-analysis and network meta-analysis For clinical and methodological reasons, no meta-analysis or network meta-analysis was conducted by the AG. Quality of life Where reported, the QoL data were derived from the EGFR unknown patients (overall population, i.e. the data are not specific to the EGFR mutation status of patients). All of the 12 trials included in this review measured QoL. However, the QoL outcomes from TAILOR⁴¹ and DELTA⁴⁰ are not yet available. Adverse events Adverse events were reported for the overall population, that is the data are not specific to the EGFR mutation status of patients, with the exception of TAILOR⁴¹. Details of the AEs reported in Bhatnagar et al.,³³ Li et al.,³⁶ and DELTA⁴⁰ were limited. The AG considers that the AEs reported, despite inconsistencies across trials, appear to be consistent with the information available for erlotinib, gefitinib and docetaxel in the SPCs.²⁴ 4. Fazit der Autoren Conclusions Implications for service provision The largest group of patients to whom the results of this appraisal apply is the EGFR M- patient population. The results of the AG's cos-effectiveness

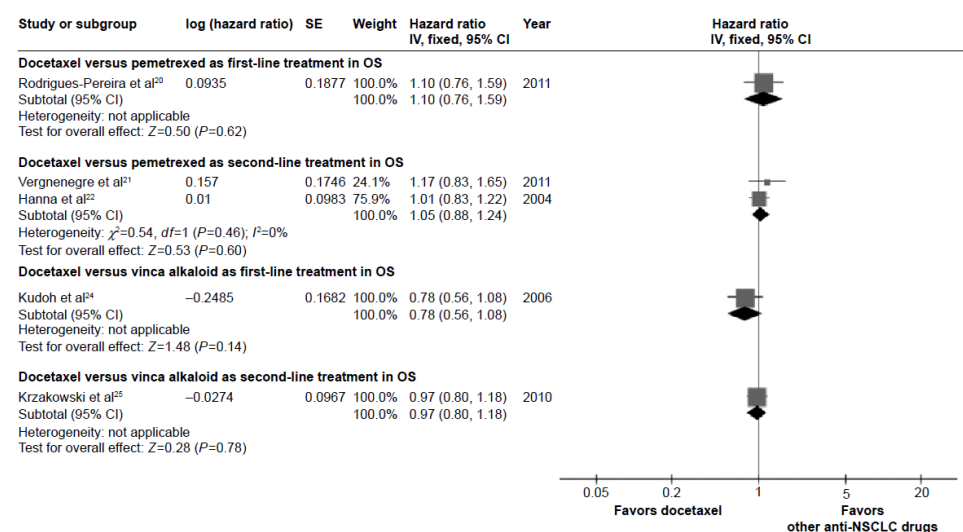
	analysen comparing erlotinib with docetaxel in patients whose disease has progressed favour the use of docetaxel. Switching from an oral therapy (erlotinib) to an intravenous therapy (docetaxel) would have substantial implications for service provision for both patients and staff in the UK NHS Suggested research priorities: It is suggested that any future trials in this area should distinguish between patients who have EGFR M + and EGFR M- disease. To date, the evidence base supporting the use of post-progression treatments following prior chemotherapy for patients with activating EGFR mutations is weak and is not sufficiently robust to inform decision-making. 5. Hinweise der FBMed Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse
He X, 2015 [25]. Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials	1. Fragestellung Several clinical trials have performed risk-benefit analyses comparing docetaxel and pemetrexed or docetaxel and vinca alkaloid, but the efficacy and safety remain uncertain. The aim was to conduct a meta-analysis to compare the efficacy and safety of docetaxel and pemetrexed or docetaxel and vinca alkaloid for non-small-cell lung cancer.
	2. Methodik Population: advanced NSCLC Intervention: docetaxel Komparator: pemetrexed or vinca alkaloid Endpunkte: overall response rate (ORR), median survival time, progression-free survival (PFS), disease control rate, and toxicities Suchzeitraum: bis 01/ 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 / 2080 (RCT, phase III) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scoring system Heterogenitätsuntersuchungen: chi-square test and expressed by the I² index
	3. Ergebnisdarstellung The Jadad score was used to assess the quality of the included trials. Overall, two trials scored 4, while the others scored 3.

Table 1 Characteristics of the seven eligible Phase III randomized trials in this meta-analysis

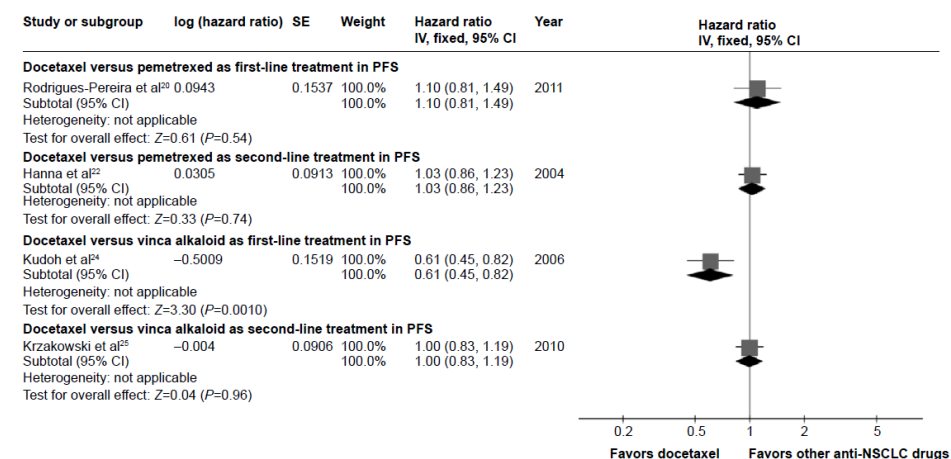
Study	Study region	Intervention	Number	Median age (years)	Male (%)	Stage	Outcome	Jadad score
Rodrigues-Pereira et al ²⁰	Argentina	Doc (75 mg/m ²) + Carb	105	58.9	47.6	Stage IIIB/IV	SWT, OS,	3
		Pem (500 mg/m ²) + Carb	106	60.1	60.4		PFS	
Karampeazis et al ²³	Greece	Doc (38 mg/m ²)	66	75.5	92.4	Stage IIIB/IV	OS, ORR,	4
		Vin (25 mg/m ²)	64	77	93.8		TTP, ToxI	
Vergnenegre et al ²¹	France	Doc (75 mg/m ²)	75	64	85.3	Stage IIIB/IV	OS, PFS,	3
		Pem (500 mg/m ²)	75	62	82.7		ORR, ToxI	
Krzakowski et al ²⁵	France	Doc (75 mg/m ²)	275	60	75.3	Stage III/IV	PFS, ORR,	4
		Vfl (320 mg/m ²)	262	61.9	75		OS	
Kudoh et al ²⁴	Japan	Doc (60 mg/m ²)	88	76	77.5	Stage IIIB/IV	OS, PFS,	3
		Vin (25 mg/m ²)	91	76	74.7		ORR, ToxI	
Hanna et al ²²	United States	Doc (75 mg/m ²)	288	57	75.3	Stage III/IV	OS, PFS,	3
		Pem (500 mg/m ²)	283	59	68.6		ORR, ToxI	
Kubota et al ²⁶	Japan	Doc (60 mg/m ²) + Cis	151	63	64.2	Stage IV	OS, ORR,	3
		Vds (3 mg/m ²) + Cis	151	64	68.2		ToxI	

Abbreviations: Doc, docetaxel; Carb, carboplatin; Pem, pemetrexed; Vin, vinorelbine; Vfl, vinflunine; Vds, vindesine; Cis, cisplatin; SWT, survival without grade 3 or 4 toxicity; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, overall response rate; TTP, time to tumor progression; ToxI, toxicity indexes.

OS



PFS



ORR

Study or subgroup	Docetaxel Events Total	Anti-NSCLC drugs Events Total Weight	Odds ratio M-H, fixed, 95% CI	Year	Odds ratio M-H, fixed, 95% CI
Docetaxel versus pemetrexed as second-line treatment in ORR					
Vergnenegre et al ²¹	8 75	9 75 25.1%	0.88 (0.32, 2.41)	2011	
Hanna et al ²²	25 288	26 283 74.9%	0.94 (0.53, 1.67)	2004	
Subtotal (95% CI)	33 363	35 358 100.0%	0.92 (0.56, 1.52)		
Total events: 33 35					
Heterogeneity: $\chi^2=0.01$, $df=1$ ($P=0.91$); $I^2=0\%$					
Test for overall effect: $Z=0.31$ ($P=0.76$)					
Docetaxel versus vinca alkaloid as first-line treatment in ORR					
Karampeazis et al ²³	8 66	9 64 22.9%	0.84 (0.30, 2.34)	2011	
Kudoh et al ²⁴	20 88	9 91 19.5%	2.68 (1.15, 6.27)	2006	
Kubota et al ²⁵	56 151	32 151 57.5%	2.19 (1.31, 3.66)	2004	
Subtotal (95% CI)	84 305	50 306 100.0%	1.98 (1.33, 2.95)		
Total events: 84 50					
Heterogeneity: $\chi^2=3.33$, $df=2$ ($P=0.19$); $I^2=40\%$					
Test for overall effect: $Z=3.36$ ($P=0.0008$)					
Docetaxel versus vinca alkaloid as second-line treatment in ORR					
Krzakowski et al ²⁶	15 275	12 262 100.0%	1.20 (0.55, 2.62)	2010	
Subtotal (95% CI)	15 275	12 262 100.0%	1.20 (0.55, 2.62)		
Total events: 15 12					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: $Z=0.46$ ($P=0.64$)					

AE

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Pemetrexed	Heterogeneity		OR (95% CI)	P-value
			P-value	I ²		
Hematologic events						
Neutropenia	137/351	20/340	0.24	29%	9.57 (5.08, 18.03)	<0.0001
Anemia	13/351	16/340	0.15	53%	0.60 (0.12, 2.94)	0.53
Thrombocytopenia	2/351	10/340	1.00	0%	0.19 (0.04, 0.87)	0.03
Febrile neutropenia	35/276	5/265	—	—	7.55 (2.91, 19.59)	<0.0001
Non-hematologic events						
Diarrhea	7/276	1/265	—	—	6.87 (0.84, 56.22)	0.07
Nausea	7/351	9/340	0.74	0%	0.75 (0.28, 2.04)	0.57
Vomiting	5/351	6/340	0.79	0%	0.81 (0.24, 2.68)	0.73

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

4. Fazit der Autoren

Docetaxel leads to a better result than vinca alkaloid in effectiveness and safety on patients with advanced non-small-cell lung cancer as first-line therapy. Docetaxel also causes lower toxicity as second-line therapy compared with vinca alkaloid. However, the differences in efficacy and safety between docetaxel and pemetrexed are not obvious. Further clinical study with more details, such as sex, age, histology, and so on, should be considered for illustrating the differences between these two drugs.

Xu JL et al, 2015 [63]. Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis	1. Fragestellung Whether a combination of chemotherapy and erlotinib is beneficial for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. This study aimed to summarize the currently available evidence and compare the efficacy and safety of chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating advanced NSCLC. 2. Methodik Population: patients with NSCLC, keine Erhaltungstherapie Intervention: erlotinib plus standard chemotherapy Komparator: standard chemotherapy alone

Endpunkte: OS, PFS

Suchzeitraum: bis 10 / 2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 / 3599 (RCT)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, which appraised sequence generation, allocation concealment, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other biases.

Heterogenitätsuntersuchungen: I^2 statistic

„Publication bias“: subjective funnel plots and objective Begg's and Egger's tests

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Summary of Characteristics of the Included Studies. Abbreviations: E: erlotinib, Carb: carboplatin, Cisp: cisplatin, Pac: paclitaxel, Gem: Gemcitabine, Pem: Pemetrexed, NA: Not available

Study	Number of points	Dominant ethnicity	Female	Age (range)	Drug delivery	Treatment comparison	Non-smoker	EGFR-mutant	EGFR-wild-type
Herbst, 2005	1079	Caucasian/934	424	24–84	Continuous	E+Carb+Pac vs. Carb+Pac+Placebo	116	29	198
Gatzemeier, 2007	1159	Caucasian/1064	267	26–84	Continuous	E+Gem+Cisp vs. Gem+Cisp+Placebo	NA	NA	NA
Mok, 2009	154	Asian/145	46	27–79	Intercalated	E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo	52	NA	NA
Thomas, 2013	146	NA	73	69–90	Continuous	E+Gem vs. E vs. Gem	240	24	19
Lee, 2013	240	Asian/240	157	NA	Intercalated	E+Pem vs. E vs. Pem	219	97	136
Wu, 2013	451	Asian/451	179	31–96	Intercalated	E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo	219	97	136
Dittrich, 2014	165	Caucasian/157	64	31–84	Continuous	E+Pem vs. E vs. Pem	24	NA	NA
Auliac, 2014	151	NA	115	NA	Intercalated	E+docetaxel vs. E vs. docetaxel	11	NA	98
Michael, 2014	54	Caucasian/49	22	38–86	Intercalated	E+Gem vs. Gem	8	NA	NA

doi:10.1371/journal.pone.0131278.t001

Although all nine eligible trials reported that the participants were randomized into different treatment arms, three of them did not provide details about random sequence generation. Only one trial showed concealment procedures. Five trials were open-label, they did not mask either participants or personnel. Five trials had independent persons who performed the outcome assessment, and one trial did not show details about the blinding of outcome assessment. Six eligible trials conducted efficacy analysis on an intention-to-treat basis ; one trial missed two cases in both arms [10]; and one trial missed three patients who were still in treatment [9]. We believe that the outcomes were unlikely to have been affected in these instances. Six trials did not selectively report data, while the protocols of three trials were not available . Therefore, we could not judge whether these three trials selectively reported data. No significant publication bias was detected for any of the measured outcomes by funnel plots.

PFS

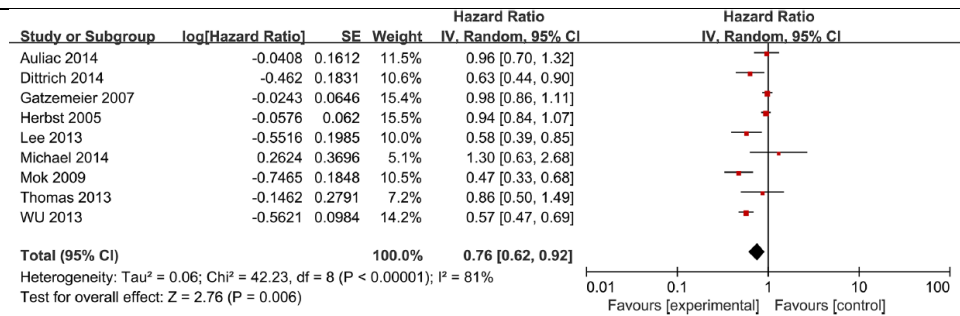


Fig 2. Forest Plot of Meta-analysis for PFS.

Subgruppenanalyse PFS

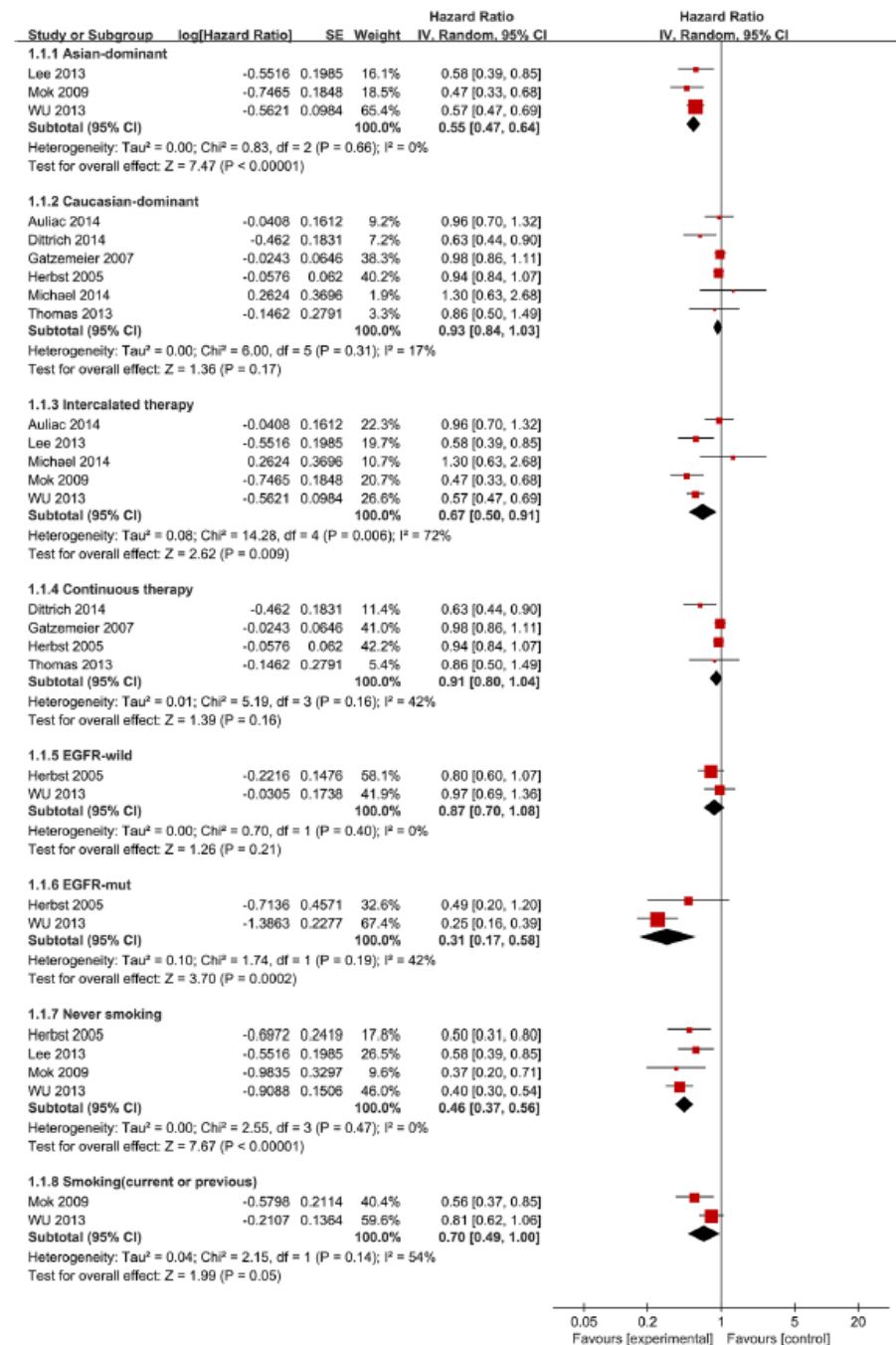


Fig 3. Forest Plot of Subgroup Analysis for PFS.

OS

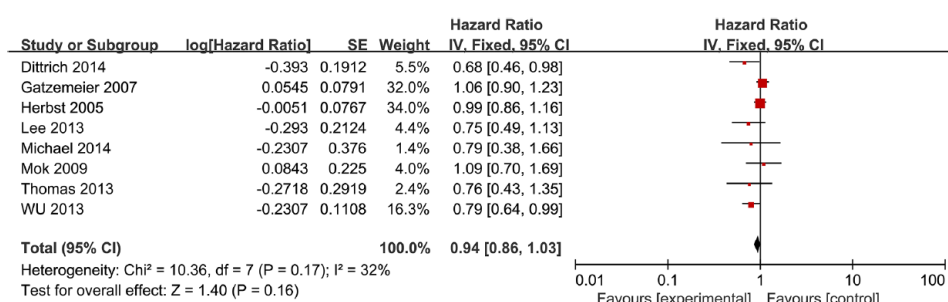
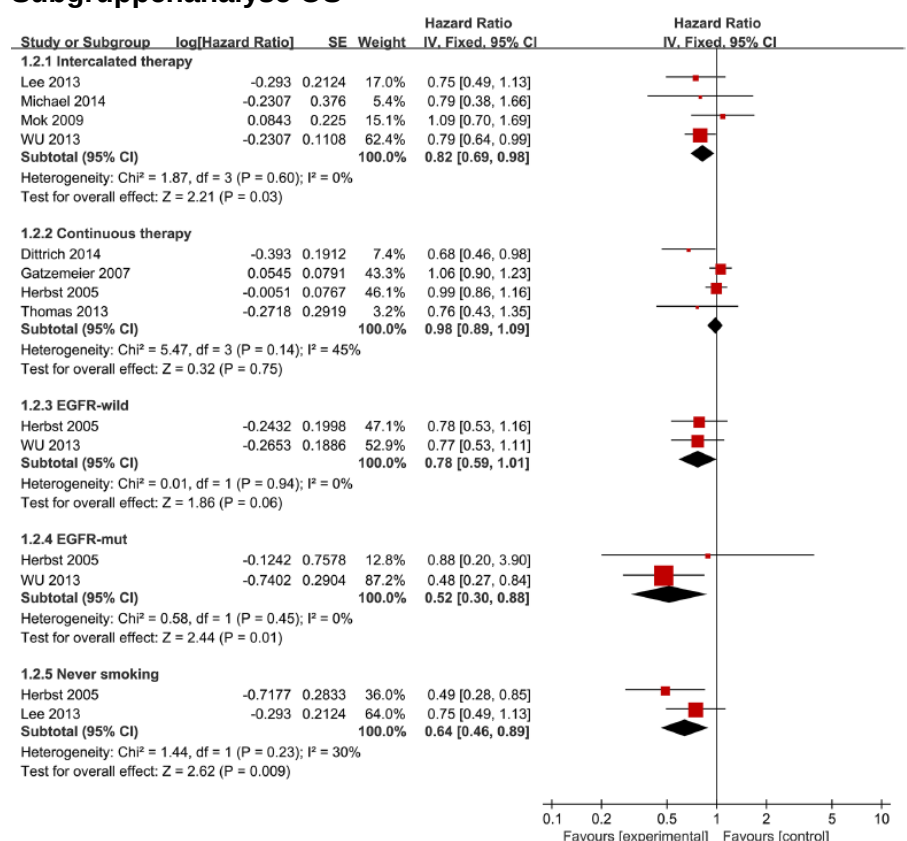


Fig 4. Forest Plot of Meta-analysis for OS.

Subgruppenanalyse OS



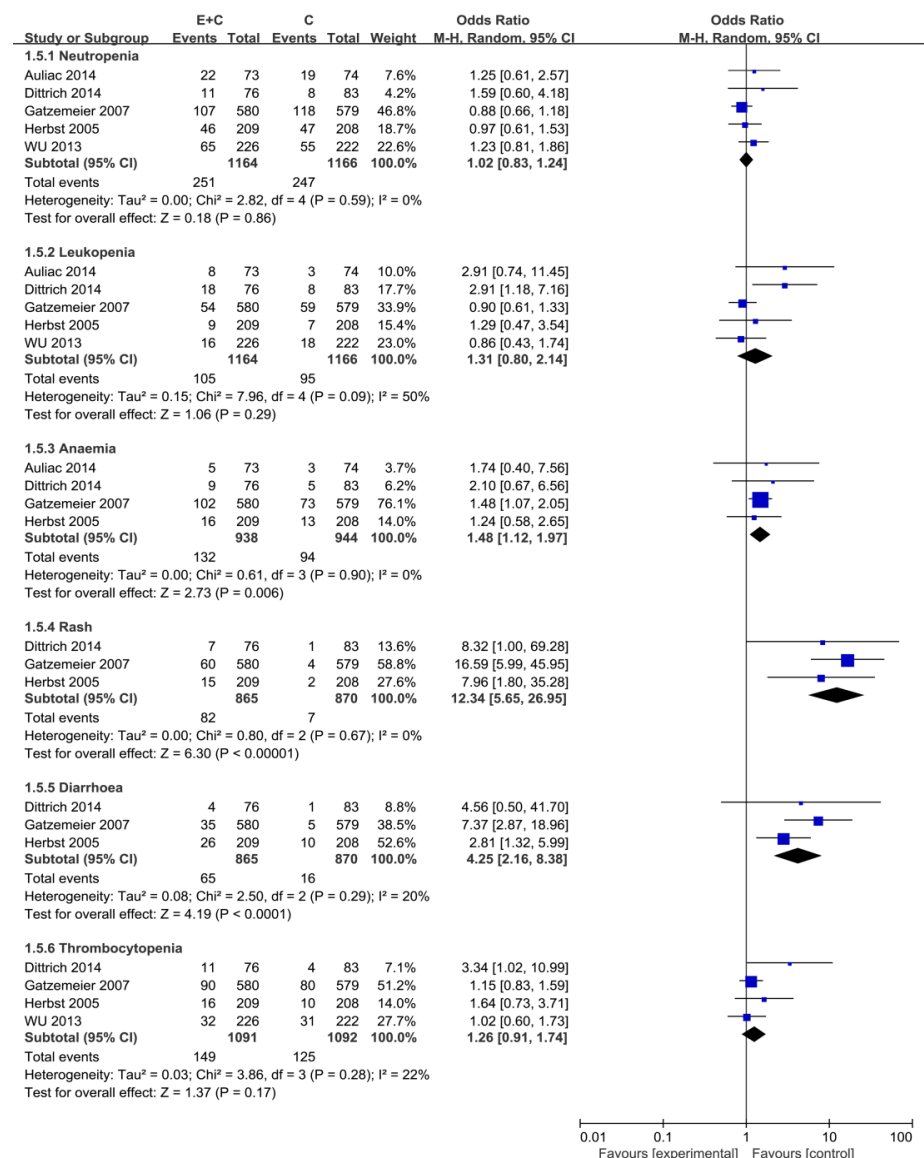
Adverse events

Data for the grade 3 or 4 adverse events were available in five studies [9–11, 15, 16]. There were more incidences of grade 3 or 4 anemia (OR = 1.48 [95% CI 1.12, 1.97], $P = 0.006$), rash Fig 2. Forest Plot of Meta-analysis for PFS. Chemotherapy plus Erlotinib for Advanced Non Small Cell Lung Cancer (OR = 12.34 [95% CI 5.65, 26.95], $P < 0.00001$), and diarrhea (OR = 4.25 [95% CI 2.16, 8.38], $P < 0.0001$) in the erlotinib and chemotherapy combination treatment. However, there was no difference in incidences of grade 3 or 4 neutropenia (OR = 1.02 [95% CI 0.83, 1.24], $P = 0.86$), leucopenia (OR = 1.31 [95% CI 0.80, 2.14], $P = 0.29$), or thrombocytopenia (OR = 1.26 [95% CI 0.91, 1.74], $P = 0.17$). Forest plots are shown in S1 Fig. The complete results are presented in S1 Table.

CTCAE Grade 3/4 Toxicity	Trials	E+Chem	Chem	OR[95%CI]	P value	Heterogeneity I^2
						P value I^2
Neutropenia	5	251/1164	247/1166	1.02 [0.83, 1.24]	0.86	0.59 0%
Anaemia	4	132/938	94/944	1.48 [1.12, 1.97]	0.006	0.90 0%
Leucopaenia	5	105/1164	95/1166	1.31 [0.80, 2.14]	0.29	0.09 50%
Rash	3	82/865	7/870	12.34 [5.65, 26.95]	<0.00001	0.67 0%
Diarrhoea	3	65/865	16/870	4.25 [2.16, 8.38]	<0.0001	0.29 20%
Thrombocytopenia	4	149/1091	125/1092	1.26 [0.91, 1.74]	0.17	0.28 22%

Abbreviations: CTCAE = common terminology criteria for adverse events, AE = Adverse event, E: Erlotinib, Chem: Chemotherapy

S1 Table. Comparison of Grade 3/4 AEs between Erlotinib plus Chemotherapy and Chemotherapy Alone



S1 - Figure

4. Fazit der Autoren

Combination of chemotherapy and erlotinib is a viable treatment option for patients with NSCLC, especially for patients who never smoked and patients with EGFR mutation-positive disease. In addition, intercalated administration

	is an effective combinatorial strategy. However, for patients with EGFR mutation-positive NSCLC, the current standard care is EGFR TKI alone. OPTIMAL study showed that compared with chemotherapy, erlotinib demonstrated a significant benefit in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC, and median PFS was 13.1 months for erlotinib-treated patients versus 4.6 months for patients receiving chemotherapy. In FASTACT-2, patients with EGFR mutation derived benefit from the combination treatment, and median PFS was 16.8 months. We didn't address whether a combination treatment was better than erlotinib alone for patients with EGFR mutation-positive NSCLC. A head-to-head study is needed to answer this question. In this systematic review, we analyzed the efficacy of different schedules of erlotinib in combination with chemotherapy, and led to a conclusion that the intercalated schedule showed an improvement in PFS and OS, while the continuous schedule did not.
Zhong A et al., 2015 [67]. The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis	1. Fragestellung Pemetrexed is currently recommended as the second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, it is unclear whether pemetrexed-based doublet therapy improves treatment efficacy and safety. Thus, this meta-analysis was performed to resolve this controversial question.
	2. Methodik Population: patients diagnosed pathologically with NSCLC and treated previously Intervention: single-agent pemetrexed Komparator: pemetrexed-based doublet Endpunkte: progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) Suchzeitraum: bis 03/ 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/ 2519 (randomized Phase II and III RCTs) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias; Jadad Score Heterogenitätsuntersuchungen: Interstudy heterogeneity was assessed using Cochran's test (P,0.1). The I² statistic was also calculated, and an I².50% indicated significant heterogeneity across studies „Publication bias“: subjective funnel plots and objective Begg's and Egger's tests
	3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Baseline characteristics of the included studies

Authors	Phase	Regimes	No of patients analyzed	Patients per arm	Median age	Male (%)	Smoker (%)	Squamous histology (%)	ECOG PS 0 (%)	Jadad score
Smit et al ¹⁰	Phase II	Pemetrexed plus carboplatin Pemetrexed	240	119	59	62	NR	24	29	3
Chiappori et al ¹¹	Phase II	Pemetrexed plus enzastaurin	160	121	59	64	NR	26	31	
Scagliotti et al ¹²	Phase II	Pemetrexed plus placebo Pemetrexed plus bortezomib	90	80	62.1	67.5	85.9	34	NR	5
Schiller et al ¹³	Phase II	Pemetrexed Pemetrexed plus matuzumab (800 mg/wk)	148	45	60.7	67.5	85.9	23	NR	3
		Pemetrexed plus matuzumab (1,600 mg/3 wk)		45	60	65	79	44	25	
		Pemetrexed		51	58	71	88	39	20	
		Pemetrexed plus vandetanib		47	62	69	NR	22	NR	3
De Boer et al ¹⁴	Phase III	Pemetrexed plus vandetanib	534	256	61	66	NR	36	NR	
Ardizzoni et al ¹⁵	Phase II	Pemetrexed plus placebo Pemetrexed plus carboplatin	239	119	60	62	78	21	41	5
Lee et al ¹⁶	Phase II	Pemetrexed plus erlotinib	156	76	64	72.3	NR	14.3	58	4
Hanna et al ¹⁷	Phase III	Pemetrexed plus nintedanib	683	353	55.8	75.8	NR	10	63.3	
Dittrich et al ¹⁸	Phase II	Pemetrexed plus placebo Pemetrexed plus erlotinib	159	76	55.9	25.6	0	0	NR	4
Waller et al ¹⁹	Phase II	Pemetrexed plus eribulin	80	41	59	43.8	0	0	NR	
		Pemetrexed		39	60	45	NR	0	NR	2
		Pemetrexed plus nintedanib		330	59	42	NR	0	NR	
		Pemetrexed plus erlotinib		83	61	60.5	86.8	0	44	5
		Pemetrexed		83	61	59	83.1	0	39.8	
		Pemetrexed plus eribulin		41	59	61	NR	NR	24	3
		Pemetrexed		39	60	67	NR	NR	8	

Abbreviations: ECOG PS 0, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (normal activity); NR, no report; wk, week.

OS and PFS

The pooled HR for OS revealed that there were no significant differences between pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone (HR, 0.92; 95% CI, 0.83–1.02; $P=0.137$). In addition, no significant interstudy heterogeneity was found ($I^2=28.5\%$, $P=0.174$; Figure 2). Regarding PFS, the pooled HR demonstrated that pemetrexed-based doublet therapy was associated with a 14% reduced risk of progression compared to pemetrexed alone (HR, 0.86; 95% CI, 0.75–0.99;

$P=0.038$). There was some heterogeneity among the included studies ($I^2=47.5\%$, $P=0.039$; Figure 3).

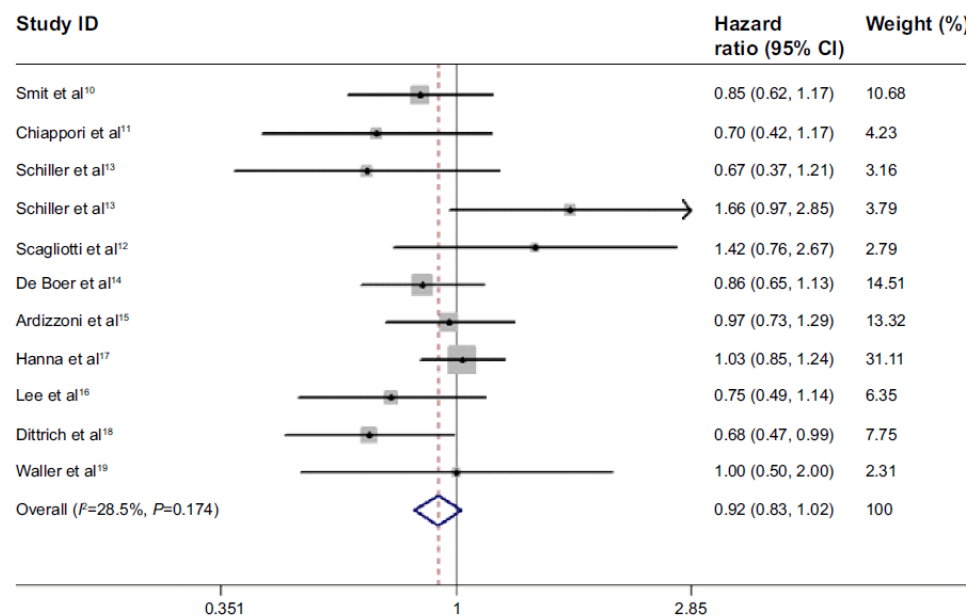


Figure 2 Forest plot of overall survival in patients treated with pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.
Abbreviation: CI, confidence interval.

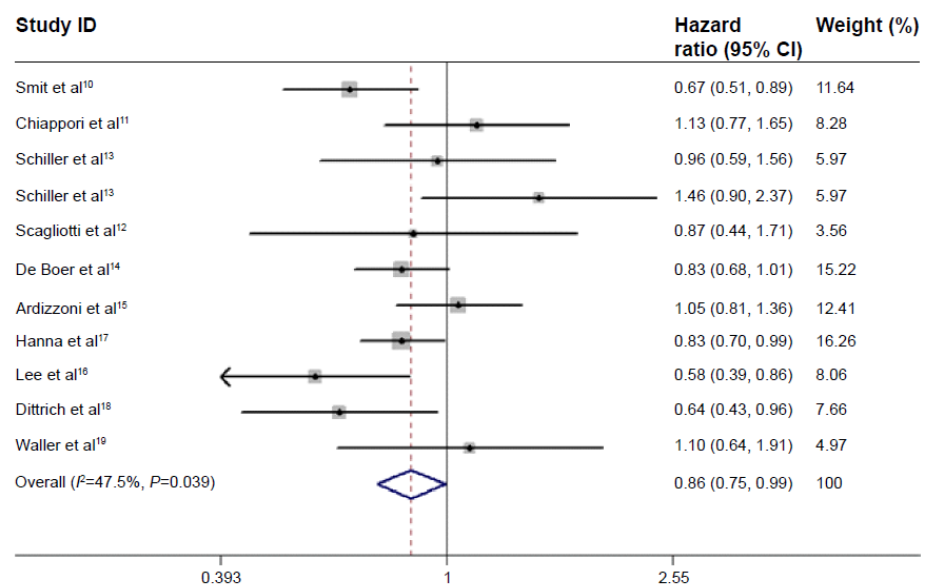


Figure 3 Forest plot of progression-free survival in patients treated with pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.
Note: Weights are from random effects analysis.
Abbreviation: CI, confidence interval.

ORR

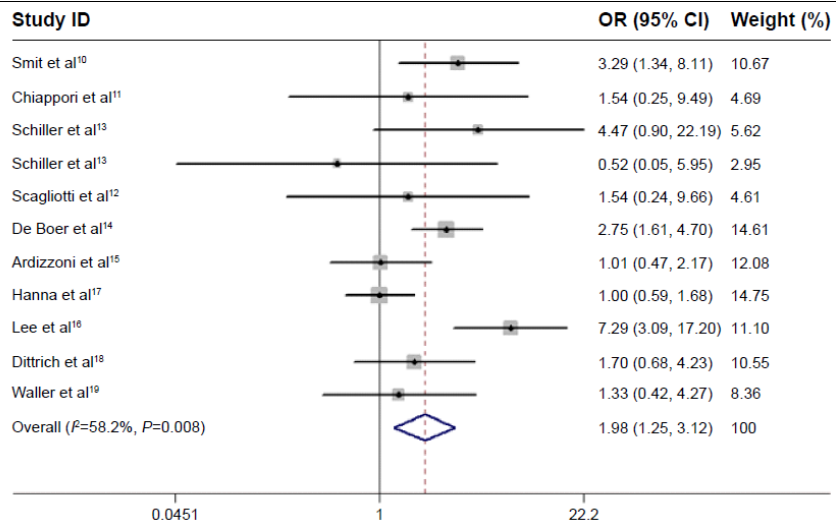


Figure 4 Forest plot of objective response rate in patients treated with pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.

Note: Weights are from random effects analysis.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

UE

Table 3 Outcome of grade 3 or 4 toxicities in a meta-analysis comparing pemetrexed-based doublet therapy with pemetrexed alone

Toxicity	Trials	Pemetrexed-based doublet therapy	Pemetrexed alone therapy	Heterogeneity		OR (95% CI)	P-value
				<i>P</i>	<i>I</i> ²		
Grade 3–4 anemia	7	43/719	52/737	0.076	47.5	0.85 (0.56–1.28)	0.43
Grade 3–4 neutropenia	8	122/528	61/547	0.56	0	2.01 (1.45–2.78)	0.00
Grade 3–4 thrombocytopenia	6	57/479	16/476	0.44	0	3.77 (2.16–6.59)	0.00
Grade 3–4 fatigue	7	55/706	54/677	0.59	0	1.04 (0.70–1.55)	0.59
Grade 3–4 leukopenia	7	65/536	41/515	0.125	38.3	1.66 (0.90–3.05)	0.10

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Subgruppen

Table 2 Pooled and subgroup analysis of OS and PFS

Subgroup	Number of trials	OS, HR (95% CI)	PFS, HR (95% CI)
All	10	0.92 (0.83–1.02)	0.86 (0.75–0.99)
Phase			
II	8	0.89 (0.74–1.07)	0.89 (0.72–1.09)
III	2	0.97 (0.83–1.14)	0.83 (0.73–0.95)
Combined agent			
Erlotinib ^a	2	0.71 (0.54–0.94)	0.61 (0.46–0.81)
Target drug	8	0.93 (0.82–1.05)	0.85 (0.77–0.94)
Carboplatin	2	0.92 (0.74–1.13)	0.84 (0.54–1.31)
Histology			
Squamous	3	0.62 (0.31–1.21)	0.94 (0.64–1.40)
Nonsquamous	6	0.98 (0.94–1.02)	0.80 (0.71–0.91)

Notes: ^aPatients all had a nonsquamous histology. The figures in bold indicate the pooled HR was significantly different between pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.

Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Kein Publikationsbias identifiziert

4. Fazit

A total of 2,519 patients from ten randomized controlled trials were included. Compared to pemetrexed alone, PFS and ORR significantly improved in the pemetrexed-based doublet group (HR, 0.86; 95% CI [confidence interval], 0.75–0.99; $P=0.038$; and OR, 1.98; 95% CI, 1.25–3.12; $P=0.003$, respectively). However, no statistically significant differences in OS were observed between groups (HR, 0.92; 95% CI, 0.83–1.02; $P=0.132$). In addition, subgroup analyses indicated that improved OS was only observed in nonsquamous NSCLC patients who received the combination of pemetrexed and erlotinib. An increasing incidence of grade 3 neutropenia and thrombocytopenia was observed in the pemetrexed-based doublet group.

	Among patients with advanced NSCLC, pemetrexed-based doublet treatment tended to be associated with improved PFS, ORR, and increased toxicity, but not OS.
Popat S et al., 2015 [48]. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis	1. Fragestellung NMA to evaluate the comparative efficacy of nintedanib plus docetaxel with docetaxel, pemetrexed, erlotinib and gefitinib for the second-line treatment of patients with advanced or metastatic NSCLC of adenocarcinoma histology. 2. Methodik Population: relapsed or refractory NSCLC – histologically or cytologically confirmed, locally advanced and/or metastatic NSCLC of stage IIIB or IV (according to American Joint Committee on Cancers) or recurrent NSCLC (all histologies) Intervention: any second-line chemotherapy or targeted therapy used alone or in combination Komparator: chemotherapy, targeted therapy, placebo or best supportive care Endpunkte: OS and PFS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis März 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 Studien 3. Ergebnisdarstellung <u>Hinweis:</u> The assumption of similarity of populations across these studies is necessary in order to allow for a NMA; however, clinical heterogeneity was evaluated to identify potential effect modifiers. This evaluation highlighted that some identified trials had a high percentage of patients with known EGF receptor (EGFR) mutation-positive NSCLC at baseline or used clinical criteria to include patients with a higher likelihood of EGFR mutation-positive NSCLC. Base case NMA - For analysis of OS, nintedanib plus docetaxel showed a statistically significant advantage in prolonging OS compared with docetaxel alone or erlotinib alone. The estimated HR for OS favored nintedanib plus docetaxel compared with pemetrexed, but this comparison did not reach statistical significance. - The estimated probability of nintedanib plus docetaxel being the best treatment with regard to overall survival was 70% (versus 16% for pemetrexed, 10% for docetaxel and 3% for erlotinib). - For analysis of PFS, nintedanib plus docetaxel showed a statistically

significant advantage in prolonging PFS compared with docetaxel alone or erlotinib. As for OS, HRs indicated that nintedanib plus docetaxel prolonged PFS compared with pemetrexed but the difference was not statistically significant.

- The estimated probability of nintedanib plus docetaxel being the best treatment with regard to PFS was 69.7% compared with 18.5% for pemetrexed, 6.8% for erlotinib and 5.0% for docetaxel.

Sensitivitätsanalysen base case NMA - including trials with a high likelihood of containing patients with EGFR mutation-positive NSCLC

- Inclusion of these additional trials (n = 4) resulted in the addition of two further treatments to the network: gefitinib and erlotinib plus pemetrexed. In the random-effects model, no comparisons were statistically significant owing to wide credible intervals.
- For PFS, erlotinib plus pemetrexed had the greatest probability of being the best treatment (62.0%), with nintedanib plus docetaxel ranked second (25.0%), followed by gefitinib (12.2%). All other treatments were associated with extremely low probabilities of being the best treatment with regard to PFS (each <1% chance).

Scenario NMA- Scenario NMA

Hinweis: Assumption, that the estimated HRs for OS and PFS from the scenario NMA, in which equal efficacy of docetaxel and pemetrexed was assumed

- In the random-effects model, no comparisons were statistically significant owing to the wide credible intervals. The estimated probability of nintedanib plus docetaxel being the best treatment with regard to OS was 79% compared with 14% for docetaxel/pemetrexed and 7% for erlotinib, while the estimated probability of nintedanib plus docetaxel being the best treatment with regard to PFS was 84% compared with 9% for docetaxel/ pemetrexed and 8% for erlotinib.
- Results from the fixed-effects scenario analysis indicated that nintedanib plus docetaxel showed a statistically significant advantage in prolonging both OS and PFS compared with patients who received docetaxel/pemetrexed alone or erlotinib.

Sensitivitätsanalysen scenario NMA - including trials with a high likelihood of containing patients with EGFR mutation-positive NSCLC

- As for other random-effects model analyses, no comparisons were
- statistically significant owing to the wide credibility intervals.

4. Fazit der Autoren: *NMA provides a useful source of information on the comparative benefits of different treatments for healthcare decision makers when direct head to head trials have not been conducted. Results of this NMA support the conclusions of the LUME-Lung 1 trial, that nintedanib plus docetaxel offers clinical benefit compared with docetaxel alone for the second-line treatment of*

	<i>patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma histology, and suggest that this combination may also add clinical benefit compared with erlotinib when used in this patient group.</i> 5. Hinweise der FBMed: • Umgang mit Heterogenität/Homogenitätsannahme in Analyse: <i>Differences in the percentage of patients with EGFR mutation-positive NSCLC were controlled by excluding studies with a high likelihood of containing these patients, or studies known to contain patients with EGFR mutation-positive NSCLC, from the base case analysis. → base case analysis is considered the most appropriate network for indirect treatment comparisons as the trials included in this network are likely to have the most comparable patient populations.</i> • Nur indirekte Evidenz → Allgemeine Limitationen von NMA beachten
Sheng J et al., 2015 [54]. The Efficacy of Combining Antiangiogenic Agents with Chemotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Failed First-Line Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis	1. Fragestellung The purpose of this study was to assess the advantage of antiangiogenic therapy plus standard treatment versus standard treatment alone for this population of patients. 2. Methodik Population: Adult (18 years) patients with histologically or cytologically confirmed stage IIIB/IV NSCLC (all histologies) Intervention: angiogenesis inhibitors plus a present standard single agent chemotherapy (pemetrexed, docetaxel or erlotinib) as salvage cure for patients progressing after first-line treatment (defined as agent blocking angiogenic pathways mediated by vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). Oral small-molecule TKIs or monoclonal antibodies were classified as two types of angiogenesis inhibitors) Komparator: the corresponding cytotoxic agent Endpunkte: at least reported → PFS, OS, ORR and DCR Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): In October 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 phase II/III RCTs which involved a total of 8358 participants were included. Qualitätsbewertung der Studien: The data collection and assessment of methodological quality followed the QUORUM and the Cochrane Collaboration guidelines. I^2 for heterogeneity

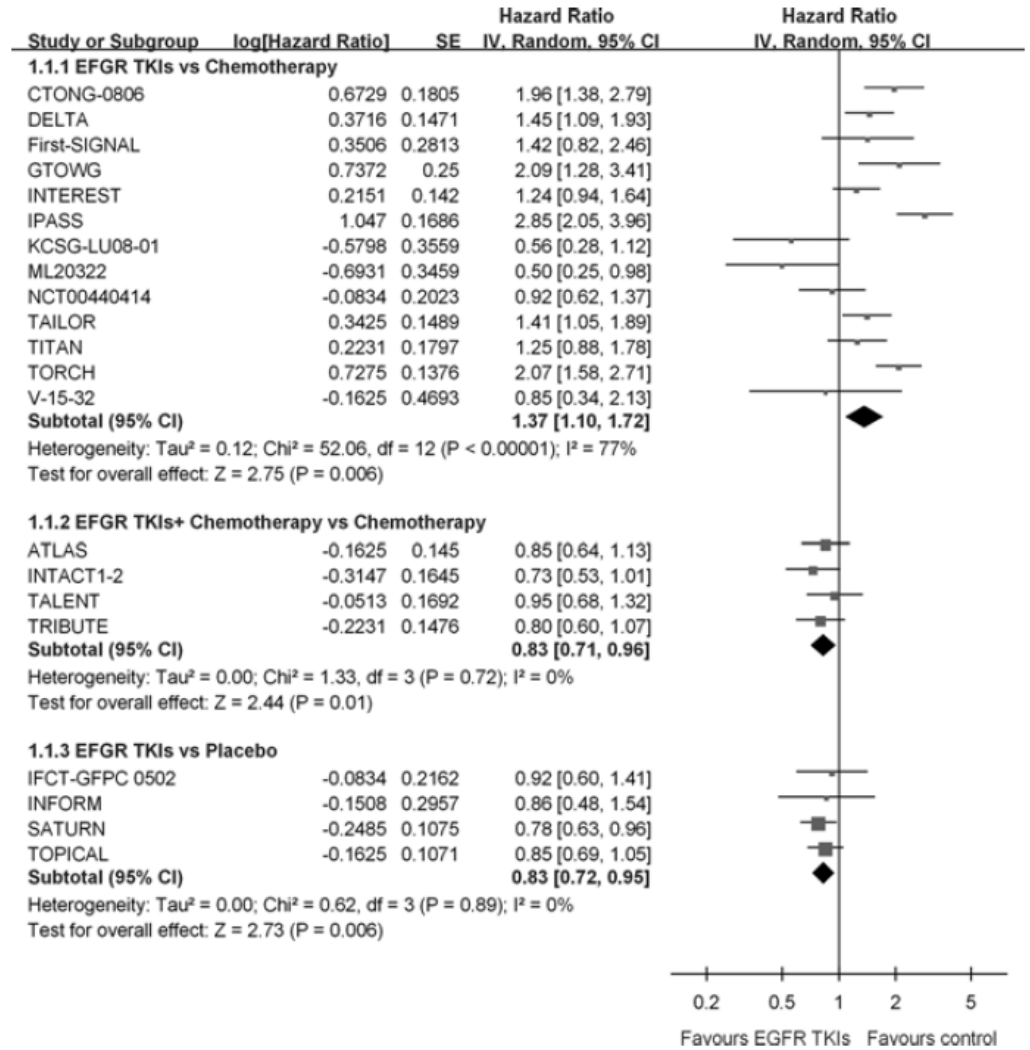
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> For most studies included in this meta-analyses, low risk of bias existed for all key domains, including sequence generation, allocation concealment, blinding of participants or outcome assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting and other sources of bias. No high risk of bias was detected among the thirteen RCTs. • Overall, there was significant improvement in OS (HR 0.94, 95%CI: 0.89-0.99, p=0.03), PFS (HR 0.80, 95%CI: 0.76-0.84, p<0.00001), ORR (RR 1.75, 95%CI: 1.55-1.98, p<0.00001) and DCR (RR 1.23, 95%CI: 1.18-1.28, p<0.00001) in the group with antiangiogenic therapy plus standard treatment versus the group with standard treatment alone. • Subgroup analysis showed that OS benefit was presented only in patients treated with docetaxel plus antiangiogenic agents (HR 0.92, 95%CI: 0.86-0.99, p=0.02) and patients with nonsquamous NSCLC (HR for OS 0.92, 95%CI: 0.86-0.99, p=0.02). 4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, our study revealed that adding antiangiogenic agents to standard treatments could provide clinical benefits to NSCLC patient who failed their first-line therapy. Furthermore, proper selection of the standard treatment regimens and patients population by tumor histology is substantial for future studies and clinical application of antiangiogenic therapy.</i> 5. Hinweise der FBMed: • clinical heterogeneity due to the involvement of various standard treatment regimens and antiangiogenic agents. • for certain subgroup analysis, publication bias existed due to unclear reasons.
Zhou JG et al., 2015 [69]. Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	1. Fragestellung We undertake a systematic review and meta-analysis to evaluate the potential of erlotinib plus platinum-based chemotherapy compared with platinumbased chemotherapy alone in advanced NSCLC. 2. Methodik Population: patients were diagnosed as advanced NSCLC Intervention: erlotinib plus platinum-based chemotherapy Komparator: platinum-based chemotherapy alone Endpunkte: OS, ORR, PFS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche von 2000 bis 2014 <u>Hinweis:</u> Nur RCTs eingeschlossen

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 studies, involving 3,363 patients who 1,680 and 1,683 patients were divided into erlotinib plus platinum-based chemotherapy and platinum-based chemotherapy alone, respectively, were included in the meta-analysis Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. The GRADE system identified the following four grades for rating the quality of evidence. I² für Heterogenität
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> All 8 trials were open-label. The overall methodological quality of the included trials was generally good and fair. • For PFS measure, an HR of 0.73 (0.58–0.93) with statistical significance was estimated when erlotinib plus platinum-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy alone. • Objective response rate of 32.86 versus 24.85 % was obtained for both groups, respectively. • HR of 0.93 (0.86–1.00) with P of 0.170 was calculated for OS. <u>Sensitivitätsanalysen:</u> • Sensitivity analysis Significant heterogeneity was observed among the included studies for PFS (I² = 85.1 %). • After excluding one study, the results suggested that compared with platinumbased chemotherapy, erlotinib plus chemotherapy was associated with an increased PFS (HR 0.652, 95 % CI 0.546–0.759, P<0.0001). No evidence of high heterogeneity was observed among the remaining studies (I² = 44.7 %).
	4. Fazit der Autoren: <i>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.</i>

Systematische Reviews (beide Therapielinien)

Sheng Z and Zhang Y, 2015 [56]. The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor	1. Fragestellung To determine the efficacy of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) patients with wild-type (WT) EGFR tumors, we performed an indirect meta-analysis to assess the treatment effects of EGFR-TKIs in such patients.

Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor: A Meta-analysis of 25 RCTs	2. Methodik Population: advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV), 1. Linie und 2./3. Linie sowie Erhaltungstherapie Interventionen und Komparatoren: first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib) vs. standard chemotherapy or placebo Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 09/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (4467); RCT Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers 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, (4) intention-to-treat analyses. Each criterion was rated as yes, no or unclear. Heterogenitätsuntersuchungen: Chi-Quadrat, I²																																																																																																																																																
	3. Ergebnisdarstellung <table><tr><th>Study Name (y)</th><th>No. Wild EGFR</th><th>Therapy Regimen</th><th>EGFR Assessment Method</th></tr><tr><td colspan="4">EGFR-TKIs vs. chemotherapy</td></tr><tr><td colspan="4">First-line therapy</td></tr><tr><td>First-SIGNAL (2012)¹⁴</td><td>54</td><td>Gefitinib vs. CisG</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>IPASS (2009)^{15,16}</td><td>176</td><td>Gefitinib vs. CP</td><td>ARMS</td></tr><tr><td>GTOWG† (2010)¹⁷</td><td>75</td><td>Erlotinib vs. CV</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>TORCH (2012)¹⁸</td><td>236</td><td>Erlotinib vs. CisG</td><td>Direct sequencing/Fragment analysis/MS</td></tr><tr><td>ML 20322 (2012)¹⁹</td><td>36</td><td>Erlotinib vs. vinorelbine</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td colspan="4">Second/third-line therapy</td></tr><tr><td>V-15-32 (2008)²⁰</td><td>26</td><td>Gefitinib vs. D</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>INTEREST (2008)^{21,22}</td><td>253</td><td>Gefitinib vs. D</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>KCSG-LU08-01 (2012)²³</td><td>38</td><td>Gefitinib vs. Pem</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>CTONG-0806 (2013)²⁴</td><td>157</td><td>Gefitinib vs. Pem</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>TAILOR (2013)²⁵</td><td>219</td><td>Erlotinib vs. D</td><td>Direct sequencing + fragment analysis</td></tr><tr><td>DELTA (2014)²⁶</td><td>199</td><td>Erlotinib vs. D</td><td>PCR-based method</td></tr><tr><td>TITAN (2012)²⁷</td><td>149</td><td>Erlotinib vs. pemetrexed or D</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>NCT01565538 (2014)²⁸</td><td>123</td><td>Erlotinib vs. pemetrexed</td><td>ARMS</td></tr><tr><td>CT/06.05 (2013)²⁹</td><td>112</td><td>Erlotinib vs. pemetrexed</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td colspan="4">EGFR-TKIs vs. placebo</td></tr><tr><td colspan="4">First-line therapy</td></tr><tr><td>TOPICAL (2010)^{30,31}</td><td>362</td><td>Erlotinib vs. placebo</td><td>SequenomOncoCarta Panel</td></tr><tr><td colspan="4">Second/third</td></tr><tr><td>ISEL (2005)³²</td><td>189</td><td>Gefitinib vs. Placebo</td><td>Direct sequencing, ARMS</td></tr><tr><td>BR21 (2005)^{33,34}</td><td>170</td><td>Erlotinib vs. Placebo</td><td>Direct sequencing, ARMS</td></tr><tr><td colspan="4">Maintenance therapy</td></tr><tr><td>IFCT-GFPC 0502* (2012)³⁵</td><td>106</td><td>Erlotinib vs. Placebo</td><td>NA</td></tr><tr><td>INFORM (2011)³⁶</td><td>49</td><td>Gefitinib vs. Placebo</td><td>NA</td></tr><tr><td>SATURN (2010)³⁷</td><td>388</td><td>Erlotinib vs. Placebo</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td colspan="4">EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy alone</td></tr><tr><td colspan="4">First-line therapy</td></tr><tr><td>INTACT 1 (2004)^{38,39}</td><td>280</td><td>Gefitinib + CisG vs. CisG</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>INTACT 2 (2004)^{40,39}</td><td></td><td>Gefitinib + CP vs. CP</td><td></td></tr><tr><td>TALENT (2007)^{41,42}</td><td>NA</td><td>Erlotinib + CisG vs. CisG</td><td>NA</td></tr><tr><td>TRIBUTE (2005)⁴³</td><td>198</td><td>Erlotinib + CP vs. CP</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td colspan="4">Maintenance therapy</td></tr><tr><td>ATLAS (2013)⁴⁴</td><td>295</td><td>Erlotinib + B vs. B</td><td>NA</td></tr></table> *EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only. †Trials reported in abstract format. ARMS indicates amplification refractory mutation system; B, bevacizumab; CG, carboplatin-gemcitabine; CisD, cisplatin-docetaxel; CisG, cisplatin-gemcitabine; CisPem, cisplatin-pemetrexed; CP, carboplatin-paclitaxel; CV, carboplatinvinorelbine; D, docetaxel; EGFR +, presence of epidermal growth factor receptor mutation; EGFR -, absence of epidermal growth factor receptor mutation; G, gemcitabine; MS, mass spectrometry; NA, not available; PCR, polymerase chain reaction; PEM, pemetrexed; TKI, tyrosine kinase inhibitor.	Study Name (y)	No. Wild EGFR	Therapy Regimen	EGFR Assessment Method	EGFR-TKIs vs. chemotherapy				First-line therapy				First-SIGNAL (2012) ¹⁴	54	Gefitinib vs. CisG	Direct sequencing	IPASS (2009) ^{15,16}	176	Gefitinib vs. CP	ARMS	GTOWG† (2010) ¹⁷	75	Erlotinib vs. CV	Direct sequencing	TORCH (2012) ¹⁸	236	Erlotinib vs. CisG	Direct sequencing/Fragment analysis/MS	ML 20322 (2012) ¹⁹	36	Erlotinib vs. vinorelbine	Direct sequencing	Second/third-line therapy				V-15-32 (2008) ²⁰	26	Gefitinib vs. D	Direct sequencing	INTEREST (2008) ^{21,22}	253	Gefitinib vs. D	Direct sequencing	KCSG-LU08-01 (2012) ²³	38	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing	CTONG-0806 (2013) ²⁴	157	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing	TAILOR (2013) ²⁵	219	Erlotinib vs. D	Direct sequencing + fragment analysis	DELTA (2014) ²⁶	199	Erlotinib vs. D	PCR-based method	TITAN (2012) ²⁷	149	Erlotinib vs. pemetrexed or D	Direct sequencing	NCT01565538 (2014) ²⁸	123	Erlotinib vs. pemetrexed	ARMS	CT/06.05 (2013) ²⁹	112	Erlotinib vs. pemetrexed	Direct sequencing	EGFR-TKIs vs. placebo				First-line therapy				TOPICAL (2010) ^{30,31}	362	Erlotinib vs. placebo	SequenomOncoCarta Panel	Second/third				ISEL (2005) ³²	189	Gefitinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS	BR21 (2005) ^{33,34}	170	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS	Maintenance therapy				IFCT-GFPC 0502* (2012) ³⁵	106	Erlotinib vs. Placebo	NA	INFORM (2011) ³⁶	49	Gefitinib vs. Placebo	NA	SATURN (2010) ³⁷	388	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing	EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy alone				First-line therapy				INTACT 1 (2004) ^{38,39}	280	Gefitinib + CisG vs. CisG	Direct sequencing	INTACT 2 (2004) ^{40,39}		Gefitinib + CP vs. CP		TALENT (2007) ^{41,42}	NA	Erlotinib + CisG vs. CisG	NA	TRIBUTE (2005) ⁴³	198	Erlotinib + CP vs. CP	Direct sequencing	Maintenance therapy				ATLAS (2013) ⁴⁴	295	Erlotinib + B vs. B	NA
Study Name (y)	No. Wild EGFR	Therapy Regimen	EGFR Assessment Method																																																																																																																																														
EGFR-TKIs vs. chemotherapy																																																																																																																																																	
First-line therapy																																																																																																																																																	
First-SIGNAL (2012) ¹⁴	54	Gefitinib vs. CisG	Direct sequencing																																																																																																																																														
IPASS (2009) ^{15,16}	176	Gefitinib vs. CP	ARMS																																																																																																																																														
GTOWG† (2010) ¹⁷	75	Erlotinib vs. CV	Direct sequencing																																																																																																																																														
TORCH (2012) ¹⁸	236	Erlotinib vs. CisG	Direct sequencing/Fragment analysis/MS																																																																																																																																														
ML 20322 (2012) ¹⁹	36	Erlotinib vs. vinorelbine	Direct sequencing																																																																																																																																														
Second/third-line therapy																																																																																																																																																	
V-15-32 (2008) ²⁰	26	Gefitinib vs. D	Direct sequencing																																																																																																																																														
INTEREST (2008) ^{21,22}	253	Gefitinib vs. D	Direct sequencing																																																																																																																																														
KCSG-LU08-01 (2012) ²³	38	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing																																																																																																																																														
CTONG-0806 (2013) ²⁴	157	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing																																																																																																																																														
TAILOR (2013) ²⁵	219	Erlotinib vs. D	Direct sequencing + fragment analysis																																																																																																																																														
DELTA (2014) ²⁶	199	Erlotinib vs. D	PCR-based method																																																																																																																																														
TITAN (2012) ²⁷	149	Erlotinib vs. pemetrexed or D	Direct sequencing																																																																																																																																														
NCT01565538 (2014) ²⁸	123	Erlotinib vs. pemetrexed	ARMS																																																																																																																																														
CT/06.05 (2013) ²⁹	112	Erlotinib vs. pemetrexed	Direct sequencing																																																																																																																																														
EGFR-TKIs vs. placebo																																																																																																																																																	
First-line therapy																																																																																																																																																	
TOPICAL (2010) ^{30,31}	362	Erlotinib vs. placebo	SequenomOncoCarta Panel																																																																																																																																														
Second/third																																																																																																																																																	
ISEL (2005) ³²	189	Gefitinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS																																																																																																																																														
BR21 (2005) ^{33,34}	170	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS																																																																																																																																														
Maintenance therapy																																																																																																																																																	
IFCT-GFPC 0502* (2012) ³⁵	106	Erlotinib vs. Placebo	NA																																																																																																																																														
INFORM (2011) ³⁶	49	Gefitinib vs. Placebo	NA																																																																																																																																														
SATURN (2010) ³⁷	388	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing																																																																																																																																														
EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy alone																																																																																																																																																	
First-line therapy																																																																																																																																																	
INTACT 1 (2004) ^{38,39}	280	Gefitinib + CisG vs. CisG	Direct sequencing																																																																																																																																														
INTACT 2 (2004) ^{40,39}		Gefitinib + CP vs. CP																																																																																																																																															
TALENT (2007) ^{41,42}	NA	Erlotinib + CisG vs. CisG	NA																																																																																																																																														
TRIBUTE (2005) ⁴³	198	Erlotinib + CP vs. CP	Direct sequencing																																																																																																																																														
Maintenance therapy																																																																																																																																																	
ATLAS (2013) ⁴⁴	295	Erlotinib + B vs. B	NA																																																																																																																																														
PFS																																																																																																																																																	

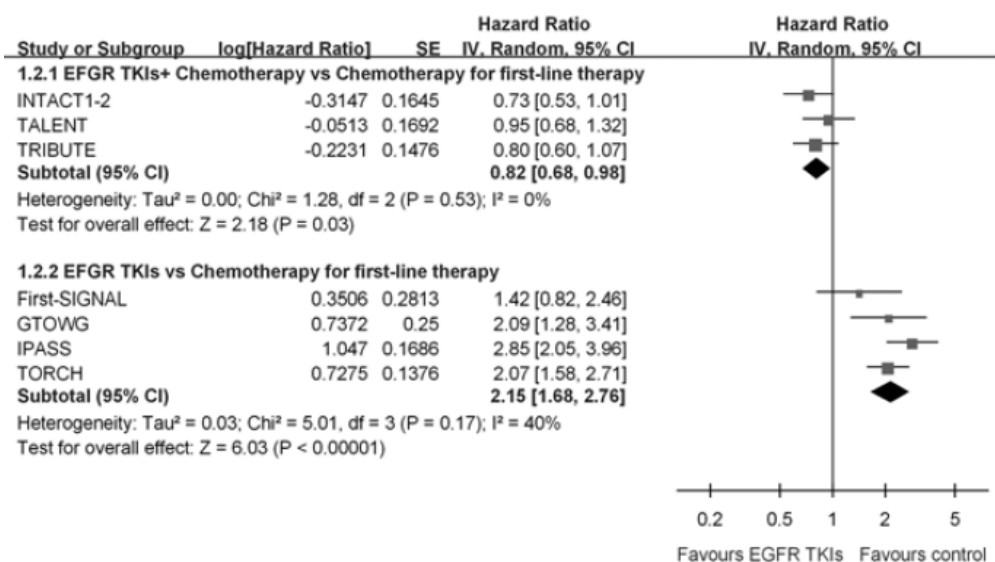


Meta-analysis of the treatment effects (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [EGFR-TKIs] arms vs. control) on progression-free survival in patients with wild-type EGFR advanced non-small cell lung cancer. Random, random-effects model.

TABLE 2. Subgroup Analyses for EGFR-TKIs Versus Chemotherapy

	No. Trials	No. Patients With Wild EGFR	Progression-free Survival		Heterogeneity Within Subgroups	
			HR (95% CI)	P	I ² (%)	P
Trials of more than 50 patients with WT EGFR (N=10)						
Line of treatment						
First-line	4	541	2.15 (1.68, 2.76)	<0.001	40	0.17
Second/third-line	6	1100	1.35 (1.13, 1.61)	<0.001	43	0.12
Subgroup heterogeneity (P=0.018)						
Kinds of agents						
Erlotinib	6	1001	1.47 (1.17, 1.86)	0.001	65	0.01
Gefitinib	4	640	1.79 (1.19, 2.68)	0.005	80	0.002
Subgroup heterogeneity (P=0.396)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	5	688	1.51 (1.21, 1.89)	<0.001	41	0.15
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity (P=0.772)						
All included trials (N=13)						
Line of treatment						
First-line	5	577	1.65 (1.06, 2.58)	0.03	82	<0.001
Second/third-line	8	1164	1.25 (1.02, 1.53)	0.03	55	0.03
Subgroup heterogeneity (P=0.236)						
Kinds of agents						
Erlotinib	7	1037	1.33 (1.01, 1.76)	0.04	75	<0.001
Gefitinib	6	704	1.40 (0.92, 2.14)	0.12	81	<0.001
Subgroup heterogeneity (P=0.801)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	8	788	1.19 (0.88, 1.62)	0.26	70	0.002
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity (P=0.249)						

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WT, wild-type.

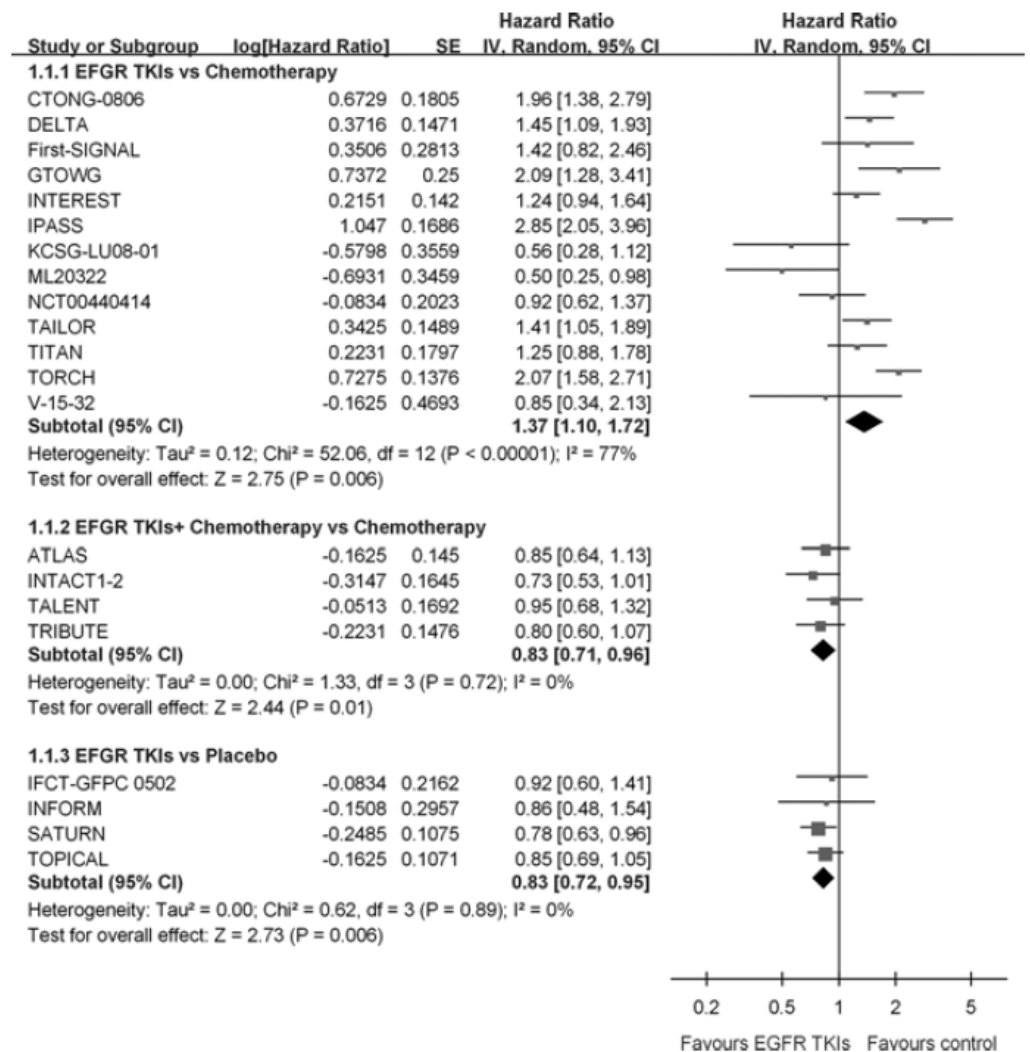


Meta-analysis of the treatment effects (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [EGFR-TKIs] alone or EGFR-TKIs combined with chemotherapy vs. standard platinum doublet chemotherapy as first-line treatment) on progression-free survival in patients with wild-type EGFR advanced non-small cell lung cancer. Random, random-effects model.

OS

	<table><tr><th>Study or Subgroup</th><th>log[Hazard Ratio]</th><th>SE</th><th>Hazard Ratio</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th>Hazard Ratio</th><th>IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><td colspan="7">1.3.1 TKIs VS, Chemotherapy</td></tr><tr><td>CT/06.05</td><td>0.174</td><td>0.2222</td><td>1.19 [0.77, 1.84]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>CTONG-0806</td><td>0.0198</td><td>0.1361</td><td>1.02 [0.78, 1.33]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>DELTA</td><td>-0.0202</td><td>0.1787</td><td>0.98 [0.69, 1.39]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>First-SIGNAL</td><td>0</td><td>0.3319</td><td>1.00 [0.52, 1.92]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>INTEREST</td><td>0.0198</td><td>0.1361</td><td>1.02 [0.78, 1.33]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>IPASS</td><td>0.1655</td><td>0.1615</td><td>1.18 [0.86, 1.62]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ML20322</td><td>-0.478</td><td>0.362</td><td>0.62 [0.30, 1.26]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>TAILOR</td><td>0.3147</td><td>0.162</td><td>1.37 [1.00, 1.88]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>TITAN</td><td>-0.1625</td><td>0.1853</td><td>0.85 [0.59, 1.22]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>TORCH</td><td>0.2546</td><td>0.1446</td><td>1.29 [0.97, 1.71]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>V-15-32</td><td>-0.5108</td><td>0.8195</td><td>0.60 [0.12, 2.99]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>1.08 [0.97, 1.21]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 9.39, df = 10 (P = 0.50); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)</td></tr><tr><td colspan="7">1.3.2 TKI VS Placebo</td></tr><tr><td>BR21</td><td>-0.3011</td><td>0.1793</td><td>0.74 [0.52, 1.05]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>IFCT-GFPC 0502</td><td>0.1989</td><td>0.2277</td><td>1.22 [0.78, 1.91]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ISEL</td><td>0.1484</td><td>0.197</td><td>1.16 [0.79, 1.71]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>SATURN</td><td>-0.2614</td><td>0.1183</td><td>0.77 [0.61, 0.97]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>TOPICAL</td><td>0.01</td><td>0.1086</td><td>1.01 [0.82, 1.25]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>0.93 [0.77, 1.12]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 7.40, df = 4 (P = 0.12); I² = 46%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.45)</td></tr><tr><td colspan="7">1.3.3 TKIS + Chemotherapy</td></tr><tr><td>ATLAS</td><td>-0.1508</td><td>0.1455</td><td>0.86 [0.65, 1.14]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>INTACT1-2</td><td>-0.0943</td><td>0.155</td><td>0.91 [0.67, 1.23]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>TALENT</td><td>0.1398</td><td>0.191</td><td>1.15 [0.79, 1.67]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>TRIBUTE</td><td>-0.2485</td><td>0.1998</td><td>0.78 [0.53, 1.15]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>0.91 [0.77, 1.07]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.25, df = 3 (P = 0.52); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)</td></tr><tr><td colspan="7">Total (95% CI)</td></tr><tr><td colspan="7">0.99 [0.91, 1.08]</td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 24.00, df = 19 (P = 0.20); I² = 21%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)</td></tr><tr><td colspan="7">Test for subgroup differences: Chi² = 3.90, df = 2 (P = 0.14), I² = 48.7%</td></tr><tr><td colspan="7">Favours EGFR TKIs Favours control</td></tr></table> Meta-analysis of the treatment effects (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [EGFR-TKIs] arms vs. control) on overall survival in patients with wild-type EGFR advanced non-small cell lung cancer. Random, random-effects model.	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI	1.3.1 TKIs VS, Chemotherapy							CT/06.05	0.174	0.2222	1.19 [0.77, 1.84]				CTONG-0806	0.0198	0.1361	1.02 [0.78, 1.33]				DELTA	-0.0202	0.1787	0.98 [0.69, 1.39]				First-SIGNAL	0	0.3319	1.00 [0.52, 1.92]				INTEREST	0.0198	0.1361	1.02 [0.78, 1.33]				IPASS	0.1655	0.1615	1.18 [0.86, 1.62]				ML20322	-0.478	0.362	0.62 [0.30, 1.26]				TAILOR	0.3147	0.162	1.37 [1.00, 1.88]				TITAN	-0.1625	0.1853	0.85 [0.59, 1.22]				TORCH	0.2546	0.1446	1.29 [0.97, 1.71]				V-15-32	-0.5108	0.8195	0.60 [0.12, 2.99]				Subtotal (95% CI)			1.08 [0.97, 1.21]				Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 9.39, df = 10 (P = 0.50); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)							1.3.2 TKI VS Placebo							BR21	-0.3011	0.1793	0.74 [0.52, 1.05]				IFCT-GFPC 0502	0.1989	0.2277	1.22 [0.78, 1.91]				ISEL	0.1484	0.197	1.16 [0.79, 1.71]				SATURN	-0.2614	0.1183	0.77 [0.61, 0.97]				TOPICAL	0.01	0.1086	1.01 [0.82, 1.25]				Subtotal (95% CI)			0.93 [0.77, 1.12]				Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 7.40, df = 4 (P = 0.12); I ² = 46%							Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.45)							1.3.3 TKIS + Chemotherapy							ATLAS	-0.1508	0.1455	0.86 [0.65, 1.14]				INTACT1-2	-0.0943	0.155	0.91 [0.67, 1.23]				TALENT	0.1398	0.191	1.15 [0.79, 1.67]				TRIBUTE	-0.2485	0.1998	0.78 [0.53, 1.15]				Subtotal (95% CI)			0.91 [0.77, 1.07]				Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.25, df = 3 (P = 0.52); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)							Total (95% CI)							0.99 [0.91, 1.08]							Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 24.00, df = 19 (P = 0.20); I ² = 21%							Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)							Test for subgroup differences: Chi ² = 3.90, df = 2 (P = 0.14), I ² = 48.7%							Favours EGFR TKIs Favours control							4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Among patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, EGFR-TKIs were inferior to standard chemotherapy both for first-line treatment and for second-line/third-line treatment, but still superior to placebo in patients unfit for further chemotherapy. And, addition of EGFR-TKIs to chemotherapy could provide additive benefit over chemotherapy alone in such patients.
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																													
1.3.1 TKIs VS, Chemotherapy																																																																																																																																																																																																																																																																																			
CT/06.05	0.174	0.2222	1.19 [0.77, 1.84]																																																																																																																																																																																																																																																																																
CTONG-0806	0.0198	0.1361	1.02 [0.78, 1.33]																																																																																																																																																																																																																																																																																
DELTA	-0.0202	0.1787	0.98 [0.69, 1.39]																																																																																																																																																																																																																																																																																
First-SIGNAL	0	0.3319	1.00 [0.52, 1.92]																																																																																																																																																																																																																																																																																
INTEREST	0.0198	0.1361	1.02 [0.78, 1.33]																																																																																																																																																																																																																																																																																
IPASS	0.1655	0.1615	1.18 [0.86, 1.62]																																																																																																																																																																																																																																																																																
ML20322	-0.478	0.362	0.62 [0.30, 1.26]																																																																																																																																																																																																																																																																																
TAILOR	0.3147	0.162	1.37 [1.00, 1.88]																																																																																																																																																																																																																																																																																
TITAN	-0.1625	0.1853	0.85 [0.59, 1.22]																																																																																																																																																																																																																																																																																
TORCH	0.2546	0.1446	1.29 [0.97, 1.71]																																																																																																																																																																																																																																																																																
V-15-32	-0.5108	0.8195	0.60 [0.12, 2.99]																																																																																																																																																																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)			1.08 [0.97, 1.21]																																																																																																																																																																																																																																																																																
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 9.39, df = 10 (P = 0.50); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
1.3.2 TKI VS Placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																			
BR21	-0.3011	0.1793	0.74 [0.52, 1.05]																																																																																																																																																																																																																																																																																
IFCT-GFPC 0502	0.1989	0.2277	1.22 [0.78, 1.91]																																																																																																																																																																																																																																																																																
ISEL	0.1484	0.197	1.16 [0.79, 1.71]																																																																																																																																																																																																																																																																																
SATURN	-0.2614	0.1183	0.77 [0.61, 0.97]																																																																																																																																																																																																																																																																																
TOPICAL	0.01	0.1086	1.01 [0.82, 1.25]																																																																																																																																																																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)			0.93 [0.77, 1.12]																																																																																																																																																																																																																																																																																
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 7.40, df = 4 (P = 0.12); I ² = 46%																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.45)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
1.3.3 TKIS + Chemotherapy																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ATLAS	-0.1508	0.1455	0.86 [0.65, 1.14]																																																																																																																																																																																																																																																																																
INTACT1-2	-0.0943	0.155	0.91 [0.67, 1.23]																																																																																																																																																																																																																																																																																
TALENT	0.1398	0.191	1.15 [0.79, 1.67]																																																																																																																																																																																																																																																																																
TRIBUTE	-0.2485	0.1998	0.78 [0.53, 1.15]																																																																																																																																																																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)			0.91 [0.77, 1.07]																																																																																																																																																																																																																																																																																
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.25, df = 3 (P = 0.52); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Total (95% CI)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
0.99 [0.91, 1.08]																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 24.00, df = 19 (P = 0.20); I ² = 21%																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Test for subgroup differences: Chi ² = 3.90, df = 2 (P = 0.14), I ² = 48.7%																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Favours EGFR TKIs Favours control																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Qi WX et al., 2015 [49]. Anti-epidermal-growth-factor-receptor agents and complete responses	1. Fragestellung To determine the efficacy of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with wild-type (WT) EGFR tumors, we performed an indirect meta-analysis to assess the treatment effects of EGFR-TKIs in such patients. 2. Methodik																																																																																																																																																																																																																																																																																		

in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 17 phase III randomized controlled trials	Population: advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV), 1. Linie und 2./3. Linie sowie Erhaltungstherapie Interventionen und Komparatoren: first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib) vs. standard chemotherapy or placebo Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 09/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (4467); RCT Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers 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, (4) intention-to-treat analyses. Each criterion was rated as yes, no or unclear. Heterogenitätsuntersuchungen: Chi-Quadrat, I²																																																																																																																																																
3 Ergebnisdarstellung <table><tr><th>Study Name (y)</th><th>No. Wild EGFR</th><th>Therapy Regimen</th><th>EGFR Assessment Method</th></tr><tr><td colspan="4">EGFR-TKIs vs. chemotherapy</td></tr><tr><td colspan="4">First-line therapy</td></tr><tr><td>First-SIGNAL (2012)¹⁴</td><td>54</td><td>Gefitinib vs. CisG</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>IPASS (2009)^{15,16}</td><td>176</td><td>Gefitinib vs. CP</td><td>ARMS</td></tr><tr><td>GTOWG† (2010)¹⁷</td><td>75</td><td>Erlotinib vs. CV</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>TORCH (2012)¹⁸</td><td>236</td><td>Erlotinib vs. CisG</td><td>Direct sequencing/Fragment analysis/MS</td></tr><tr><td>ML 20322 (2012)¹⁹</td><td>36</td><td>Erlotinib vs. vinorelbine</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td colspan="4">Second/third-line therapy</td></tr><tr><td>V-15-32 (2008)²⁰</td><td>26</td><td>Gefitinib vs. D</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>INTEREST (2008)^{21,22}</td><td>253</td><td>Gefitinib vs. D</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>KCSG-LU08-01 (2012)²³</td><td>38</td><td>Gefitinib vs. Pem</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>CTONG-0806 (2013)²⁴</td><td>157</td><td>Gefitinib vs. Pem</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>TAILOR (2013)²⁵</td><td>219</td><td>Erlotinib vs. D</td><td>Direct sequencing + fragment analysis</td></tr><tr><td>DELTA (2014)²⁶</td><td>199</td><td>Erlotinib vs. D</td><td>PCR-based method</td></tr><tr><td>TITAN (2012)²⁷</td><td>149</td><td>Erlotinib vs. pemetrexed or D</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>NCT01565538 (2014)²⁸</td><td>123</td><td>Erlotinib vs. pemetrexed</td><td>ARMS</td></tr><tr><td>CT/06.05 (2013)²⁹</td><td>112</td><td>Erlotinib vs. pemetrexed</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td colspan="4">EGFR-TKIs vs. placebo</td></tr><tr><td colspan="4">First-line therapy</td></tr><tr><td>TOPICAL (2010)^{30,31}</td><td>362</td><td>Erlotinib vs. placebo</td><td>SequenomOncoCarta Panel</td></tr><tr><td colspan="4">Second/third</td></tr><tr><td>ISEL (2005)³²</td><td>189</td><td>Gefitinib vs. Placebo</td><td>Direct sequencing, ARMS</td></tr><tr><td>BR21 (2005)^{33,34}</td><td>170</td><td>Erlotinib vs. Placebo</td><td>Direct sequencing, ARMS</td></tr><tr><td colspan="4">Maintenance therapy</td></tr><tr><td>IFCT-GFPC 0502* (2012)³⁵</td><td>106</td><td>Erlotinib vs. Placebo</td><td>NA</td></tr><tr><td>INFORM (2011)³⁶</td><td>49</td><td>Gefitinib vs. Placebo</td><td>NA</td></tr><tr><td>SATURN (2010)³⁷</td><td>388</td><td>Erlotinib vs. Placebo</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td colspan="4">EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy alone</td></tr><tr><td colspan="4">First-line therapy</td></tr><tr><td>INTACT 1 (2004)^{38,39}</td><td>280</td><td>Gefitinib + CisG vs. CisG</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>INTACT 2 (2004)^{40,39}</td><td></td><td>Gefitinib + CP vs. CP</td><td></td></tr><tr><td>TALENT (2007)^{41,42}</td><td>NA</td><td>Erlotinib + CisG vs. CisG</td><td>NA</td></tr><tr><td>TRIBUTE (2005)⁴³</td><td>198</td><td>Erlotinib + CP vs. CP</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td colspan="4">Maintenance therapy</td></tr><tr><td>ATLAS (2013)⁴⁴</td><td>295</td><td>Erlotinib + B vs. B</td><td>NA</td></tr></table>		Study Name (y)	No. Wild EGFR	Therapy Regimen	EGFR Assessment Method	EGFR-TKIs vs. chemotherapy				First-line therapy				First-SIGNAL (2012) ¹⁴	54	Gefitinib vs. CisG	Direct sequencing	IPASS (2009) ^{15,16}	176	Gefitinib vs. CP	ARMS	GTOWG† (2010) ¹⁷	75	Erlotinib vs. CV	Direct sequencing	TORCH (2012) ¹⁸	236	Erlotinib vs. CisG	Direct sequencing/Fragment analysis/MS	ML 20322 (2012) ¹⁹	36	Erlotinib vs. vinorelbine	Direct sequencing	Second/third-line therapy				V-15-32 (2008) ²⁰	26	Gefitinib vs. D	Direct sequencing	INTEREST (2008) ^{21,22}	253	Gefitinib vs. D	Direct sequencing	KCSG-LU08-01 (2012) ²³	38	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing	CTONG-0806 (2013) ²⁴	157	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing	TAILOR (2013) ²⁵	219	Erlotinib vs. D	Direct sequencing + fragment analysis	DELTA (2014) ²⁶	199	Erlotinib vs. D	PCR-based method	TITAN (2012) ²⁷	149	Erlotinib vs. pemetrexed or D	Direct sequencing	NCT01565538 (2014) ²⁸	123	Erlotinib vs. pemetrexed	ARMS	CT/06.05 (2013) ²⁹	112	Erlotinib vs. pemetrexed	Direct sequencing	EGFR-TKIs vs. placebo				First-line therapy				TOPICAL (2010) ^{30,31}	362	Erlotinib vs. placebo	SequenomOncoCarta Panel	Second/third				ISEL (2005) ³²	189	Gefitinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS	BR21 (2005) ^{33,34}	170	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS	Maintenance therapy				IFCT-GFPC 0502* (2012) ³⁵	106	Erlotinib vs. Placebo	NA	INFORM (2011) ³⁶	49	Gefitinib vs. Placebo	NA	SATURN (2010) ³⁷	388	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing	EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy alone				First-line therapy				INTACT 1 (2004) ^{38,39}	280	Gefitinib + CisG vs. CisG	Direct sequencing	INTACT 2 (2004) ^{40,39}		Gefitinib + CP vs. CP		TALENT (2007) ^{41,42}	NA	Erlotinib + CisG vs. CisG	NA	TRIBUTE (2005) ⁴³	198	Erlotinib + CP vs. CP	Direct sequencing	Maintenance therapy				ATLAS (2013) ⁴⁴	295	Erlotinib + B vs. B	NA
Study Name (y)	No. Wild EGFR	Therapy Regimen	EGFR Assessment Method																																																																																																																																														
EGFR-TKIs vs. chemotherapy																																																																																																																																																	
First-line therapy																																																																																																																																																	
First-SIGNAL (2012) ¹⁴	54	Gefitinib vs. CisG	Direct sequencing																																																																																																																																														
IPASS (2009) ^{15,16}	176	Gefitinib vs. CP	ARMS																																																																																																																																														
GTOWG† (2010) ¹⁷	75	Erlotinib vs. CV	Direct sequencing																																																																																																																																														
TORCH (2012) ¹⁸	236	Erlotinib vs. CisG	Direct sequencing/Fragment analysis/MS																																																																																																																																														
ML 20322 (2012) ¹⁹	36	Erlotinib vs. vinorelbine	Direct sequencing																																																																																																																																														
Second/third-line therapy																																																																																																																																																	
V-15-32 (2008) ²⁰	26	Gefitinib vs. D	Direct sequencing																																																																																																																																														
INTEREST (2008) ^{21,22}	253	Gefitinib vs. D	Direct sequencing																																																																																																																																														
KCSG-LU08-01 (2012) ²³	38	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing																																																																																																																																														
CTONG-0806 (2013) ²⁴	157	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing																																																																																																																																														
TAILOR (2013) ²⁵	219	Erlotinib vs. D	Direct sequencing + fragment analysis																																																																																																																																														
DELTA (2014) ²⁶	199	Erlotinib vs. D	PCR-based method																																																																																																																																														
TITAN (2012) ²⁷	149	Erlotinib vs. pemetrexed or D	Direct sequencing																																																																																																																																														
NCT01565538 (2014) ²⁸	123	Erlotinib vs. pemetrexed	ARMS																																																																																																																																														
CT/06.05 (2013) ²⁹	112	Erlotinib vs. pemetrexed	Direct sequencing																																																																																																																																														
EGFR-TKIs vs. placebo																																																																																																																																																	
First-line therapy																																																																																																																																																	
TOPICAL (2010) ^{30,31}	362	Erlotinib vs. placebo	SequenomOncoCarta Panel																																																																																																																																														
Second/third																																																																																																																																																	
ISEL (2005) ³²	189	Gefitinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS																																																																																																																																														
BR21 (2005) ^{33,34}	170	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS																																																																																																																																														
Maintenance therapy																																																																																																																																																	
IFCT-GFPC 0502* (2012) ³⁵	106	Erlotinib vs. Placebo	NA																																																																																																																																														
INFORM (2011) ³⁶	49	Gefitinib vs. Placebo	NA																																																																																																																																														
SATURN (2010) ³⁷	388	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing																																																																																																																																														
EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy alone																																																																																																																																																	
First-line therapy																																																																																																																																																	
INTACT 1 (2004) ^{38,39}	280	Gefitinib + CisG vs. CisG	Direct sequencing																																																																																																																																														
INTACT 2 (2004) ^{40,39}		Gefitinib + CP vs. CP																																																																																																																																															
TALENT (2007) ^{41,42}	NA	Erlotinib + CisG vs. CisG	NA																																																																																																																																														
TRIBUTE (2005) ⁴³	198	Erlotinib + CP vs. CP	Direct sequencing																																																																																																																																														
Maintenance therapy																																																																																																																																																	
ATLAS (2013) ⁴⁴	295	Erlotinib + B vs. B	NA																																																																																																																																														
*EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only. †Trials reported in abstract format. ARMS indicates amplification refractory mutation system; B, bevacizumab; CG, carboplatin-gemcitabine; CisD, cisplatin-docetaxel; CisG, cisplatin-gemcitabine; CisPem, cisplatin-pemetrexed; CP, carboplatin-paclitaxel; CV, carboplatinvinorelbine; D, docetaxel; EGFR +, presence of epidermal growth factor receptor mutation; EGFR -, absence of epidermal growth factor receptor mutation; G, gemcitabine; MS, mass spectrometry; NA, not available; PCR, polymerase chain reaction; PEM, pemetrexed; TKI, tyrosine kinase inhibitor.																																																																																																																																																	
PFS																																																																																																																																																	

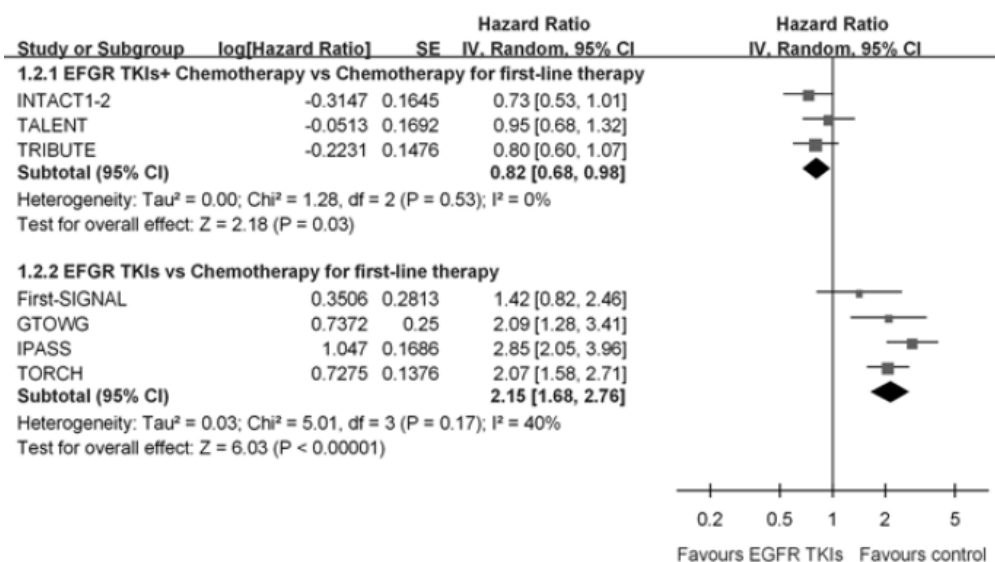


Meta-analysis of the treatment effects (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [EGFR-TKIs] arms vs. control) on progression-free survival in patients with wild-type EGFR advanced non-small cell lung cancer. Random, random-effects model.

TABLE 2. Subgroup Analyses for EGFR-TKIs Versus Chemotherapy

	No. Trials	No. Patients With Wild EGFR	Progression-free Survival		Heterogeneity Within Subgroups	
			HR (95% CI)	<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i>
Trials of more than 50 patients with WT EGFR (N=10)						
Line of treatment						
First-line	4	541	2.15 (1.68, 2.76)	<0.001	40	0.17
Second/third-line	6	1100	1.35 (1.13, 1.61)	<0.001	43	0.12
Subgroup heterogeneity (<i>P</i> =0.018)						
Kinds of agents						
Erlotinib	6	1001	1.47 (1.17, 1.86)	0.001	65	0.01
Gefitinib	4	640	1.79 (1.19, 2.68)	0.005	80	0.002
Subgroup heterogeneity (<i>P</i> =0.396)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	5	688	1.51 (1.21, 1.89)	<0.001	41	0.15
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity (<i>P</i> =0.772)						
All included trials (N=13)						
Line of treatment						
First-line	5	577	1.65 (1.06, 2.58)	0.03	82	<0.001
Second/third-line	8	1164	1.25 (1.02, 1.53)	0.03	55	0.03
Subgroup heterogeneity (<i>P</i> =0.236)						
Kinds of agents						
Erlotinib	7	1037	1.33 (1.01, 1.76)	0.04	75	<0.001
Gefitinib	6	704	1.40 (0.92, 2.14)	0.12	81	<0.001
Subgroup heterogeneity (<i>P</i> =0.801)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	8	788	1.19 (0.88, 1.62)	0.26	70	0.002
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity (<i>P</i> =0.249)						

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WT, wild-type.



Meta-analysis of the treatment effects (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [EGFR-TKIs] alone or EGFR-TKIs combined with chemotherapy vs. standard platinum doublet chemotherapy as first-line treatment) on progression-free survival in patients with wild-type EGFR advanced non-small cell lung cancer. Random, random-effects model.

OS

	<table><tr><th>Study or Subgroup</th><th>log[Hazard Ratio]</th><th>SE</th><th>Hazard Ratio</th><th>IV, Random, 95% CI</th><th>Hazard Ratio</th><th>IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><td colspan="7">1.3.1 TKIs VS, Chemotherapy</td></tr><tr><td>CT/06.05</td><td>0.174</td><td>0.2222</td><td>1.19</td><td>[0.77, 1.84]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>CTONG-0806</td><td>0.0198</td><td>0.1361</td><td>1.02</td><td>[0.78, 1.33]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>DELTA</td><td>-0.0202</td><td>0.1787</td><td>0.98</td><td>[0.69, 1.39]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>First-SIGNAL</td><td>0</td><td>0.3319</td><td>1.00</td><td>[0.52, 1.92]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>INTEREST</td><td>0.0198</td><td>0.1361</td><td>1.02</td><td>[0.78, 1.33]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>IPASS</td><td>0.1655</td><td>0.1615</td><td>1.18</td><td>[0.86, 1.62]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>ML20322</td><td>-0.478</td><td>0.362</td><td>0.62</td><td>[0.30, 1.26]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>TAILOR</td><td>0.3147</td><td>0.162</td><td>1.37</td><td>[1.00, 1.88]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>TITAN</td><td>-0.1625</td><td>0.1853</td><td>0.85</td><td>[0.59, 1.22]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>TORCH</td><td>0.2546</td><td>0.1446</td><td>1.29</td><td>[0.97, 1.71]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>V-15-32</td><td>-0.5108</td><td>0.8195</td><td>0.60</td><td>[0.12, 2.99]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>1.08</td><td>[0.97, 1.21]</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 9.39, df = 10 (P = 0.50); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)</td></tr><tr><td colspan="7">1.3.2 TKI VS Placebo</td></tr><tr><td>BR21</td><td>-0.3011</td><td>0.1793</td><td>0.74</td><td>[0.52, 1.05]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>IFCT-GFPC 0502</td><td>0.1989</td><td>0.2277</td><td>1.22</td><td>[0.78, 1.91]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>ISEL</td><td>0.1484</td><td>0.197</td><td>1.16</td><td>[0.79, 1.71]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>SATURN</td><td>-0.2614</td><td>0.1183</td><td>0.77</td><td>[0.61, 0.97]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>TOPICAL</td><td>0.01</td><td>0.1086</td><td>1.01</td><td>[0.82, 1.25]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>0.93</td><td>[0.77, 1.12]</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 7.40, df = 4 (P = 0.12); I² = 46%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.45)</td></tr><tr><td colspan="7">1.3.3 TKIS + Chemotherapy</td></tr><tr><td>ATLAS</td><td>-0.1508</td><td>0.1455</td><td>0.86</td><td>[0.65, 1.14]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>INTACT1-2</td><td>-0.0943</td><td>0.155</td><td>0.91</td><td>[0.67, 1.23]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>TALENT</td><td>0.1398</td><td>0.191</td><td>1.15</td><td>[0.79, 1.67]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>TRIBUTE</td><td>-0.2485</td><td>0.1998</td><td>0.78</td><td>[0.53, 1.15]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>0.91</td><td>[0.77, 1.07]</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.25, df = 3 (P = 0.52); I² = 0%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)</td></tr><tr><td colspan="7">Total (95% CI)</td></tr><tr><td colspan="7">0.99 [0.91, 1.08]</td></tr><tr><td colspan="7">Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 24.00, df = 19 (P = 0.20); I² = 21%</td></tr><tr><td colspan="7">Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)</td></tr><tr><td colspan="7">Test for subgroup differences: Chi² = 3.90, df = 2 (P = 0.14), I² = 48.7%</td></tr></table>				Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI	1.3.1 TKIs VS, Chemotherapy							CT/06.05	0.174	0.2222	1.19	[0.77, 1.84]			CTONG-0806	0.0198	0.1361	1.02	[0.78, 1.33]			DELTA	-0.0202	0.1787	0.98	[0.69, 1.39]			First-SIGNAL	0	0.3319	1.00	[0.52, 1.92]			INTEREST	0.0198	0.1361	1.02	[0.78, 1.33]			IPASS	0.1655	0.1615	1.18	[0.86, 1.62]			ML20322	-0.478	0.362	0.62	[0.30, 1.26]			TAILOR	0.3147	0.162	1.37	[1.00, 1.88]			TITAN	-0.1625	0.1853	0.85	[0.59, 1.22]			TORCH	0.2546	0.1446	1.29	[0.97, 1.71]			V-15-32	-0.5108	0.8195	0.60	[0.12, 2.99]			Subtotal (95% CI)			1.08	[0.97, 1.21]			Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 9.39, df = 10 (P = 0.50); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)							1.3.2 TKI VS Placebo							BR21	-0.3011	0.1793	0.74	[0.52, 1.05]			IFCT-GFPC 0502	0.1989	0.2277	1.22	[0.78, 1.91]			ISEL	0.1484	0.197	1.16	[0.79, 1.71]			SATURN	-0.2614	0.1183	0.77	[0.61, 0.97]			TOPICAL	0.01	0.1086	1.01	[0.82, 1.25]			Subtotal (95% CI)			0.93	[0.77, 1.12]			Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 7.40, df = 4 (P = 0.12); I ² = 46%							Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.45)							1.3.3 TKIS + Chemotherapy							ATLAS	-0.1508	0.1455	0.86	[0.65, 1.14]			INTACT1-2	-0.0943	0.155	0.91	[0.67, 1.23]			TALENT	0.1398	0.191	1.15	[0.79, 1.67]			TRIBUTE	-0.2485	0.1998	0.78	[0.53, 1.15]			Subtotal (95% CI)			0.91	[0.77, 1.07]			Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.25, df = 3 (P = 0.52); I ² = 0%							Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)							Total (95% CI)							0.99 [0.91, 1.08]							Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 24.00, df = 19 (P = 0.20); I ² = 21%							Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)							Test for subgroup differences: Chi ² = 3.90, df = 2 (P = 0.14), I ² = 48.7%							
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																									
1.3.1 TKIs VS, Chemotherapy																																																																																																																																																																																																																																																																															
CT/06.05	0.174	0.2222	1.19	[0.77, 1.84]																																																																																																																																																																																																																																																																											
CTONG-0806	0.0198	0.1361	1.02	[0.78, 1.33]																																																																																																																																																																																																																																																																											
DELTA	-0.0202	0.1787	0.98	[0.69, 1.39]																																																																																																																																																																																																																																																																											
First-SIGNAL	0	0.3319	1.00	[0.52, 1.92]																																																																																																																																																																																																																																																																											
INTEREST	0.0198	0.1361	1.02	[0.78, 1.33]																																																																																																																																																																																																																																																																											
IPASS	0.1655	0.1615	1.18	[0.86, 1.62]																																																																																																																																																																																																																																																																											
ML20322	-0.478	0.362	0.62	[0.30, 1.26]																																																																																																																																																																																																																																																																											
TAILOR	0.3147	0.162	1.37	[1.00, 1.88]																																																																																																																																																																																																																																																																											
TITAN	-0.1625	0.1853	0.85	[0.59, 1.22]																																																																																																																																																																																																																																																																											
TORCH	0.2546	0.1446	1.29	[0.97, 1.71]																																																																																																																																																																																																																																																																											
V-15-32	-0.5108	0.8195	0.60	[0.12, 2.99]																																																																																																																																																																																																																																																																											
Subtotal (95% CI)			1.08	[0.97, 1.21]																																																																																																																																																																																																																																																																											
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 9.39, df = 10 (P = 0.50); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																															
Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)																																																																																																																																																																																																																																																																															
1.3.2 TKI VS Placebo																																																																																																																																																																																																																																																																															
BR21	-0.3011	0.1793	0.74	[0.52, 1.05]																																																																																																																																																																																																																																																																											
IFCT-GFPC 0502	0.1989	0.2277	1.22	[0.78, 1.91]																																																																																																																																																																																																																																																																											
ISEL	0.1484	0.197	1.16	[0.79, 1.71]																																																																																																																																																																																																																																																																											
SATURN	-0.2614	0.1183	0.77	[0.61, 0.97]																																																																																																																																																																																																																																																																											
TOPICAL	0.01	0.1086	1.01	[0.82, 1.25]																																																																																																																																																																																																																																																																											
Subtotal (95% CI)			0.93	[0.77, 1.12]																																																																																																																																																																																																																																																																											
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 7.40, df = 4 (P = 0.12); I ² = 46%																																																																																																																																																																																																																																																																															
Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.45)																																																																																																																																																																																																																																																																															
1.3.3 TKIS + Chemotherapy																																																																																																																																																																																																																																																																															
ATLAS	-0.1508	0.1455	0.86	[0.65, 1.14]																																																																																																																																																																																																																																																																											
INTACT1-2	-0.0943	0.155	0.91	[0.67, 1.23]																																																																																																																																																																																																																																																																											
TALENT	0.1398	0.191	1.15	[0.79, 1.67]																																																																																																																																																																																																																																																																											
TRIBUTE	-0.2485	0.1998	0.78	[0.53, 1.15]																																																																																																																																																																																																																																																																											
Subtotal (95% CI)			0.91	[0.77, 1.07]																																																																																																																																																																																																																																																																											
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.25, df = 3 (P = 0.52); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																															
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)																																																																																																																																																																																																																																																																															
Total (95% CI)																																																																																																																																																																																																																																																																															
0.99 [0.91, 1.08]																																																																																																																																																																																																																																																																															
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 24.00, df = 19 (P = 0.20); I ² = 21%																																																																																																																																																																																																																																																																															
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)																																																																																																																																																																																																																																																																															
Test for subgroup differences: Chi ² = 3.90, df = 2 (P = 0.14), I ² = 48.7%																																																																																																																																																																																																																																																																															
Meta-analysis of the treatment effects (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [EGFR-TKIs] arms vs. control) on overall survival in patients with wild-type EGFR advanced non-small cell lung cancer. Random, random-effects model.																																																																																																																																																																																																																																																																															
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren																																																																																																																																																																																																																																																																															
Among patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, EGFR-TKIs were inferior to standard chemotherapy both for first-line treatment and for second-line/third-line treatment, but still superior to placebo in patients unfit for further chemotherapy. And, addition of EGFR-TKIs to chemotherapy could provide additive benefit over chemotherapy alone in such patients.																																																																																																																																																																																																																																																																															
Anmerkungen der FB Med:																																																																																																																																																																																																																																																																															
The authors declare no conflicts of interest.																																																																																																																																																																																																																																																																															
Burotto M, et al., 2015 [9]. Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-	1. Fragestellung																																																																																																																																																																																																																																																																														
	The objective of this study was to compare the efficacy and toxicity of erlotinib, gefitinib, and afatinib in NSCLC.																																																																																																																																																																																																																																																																														
	2. Methodik																																																																																																																																																																																																																																																																														

Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized Clinical Trials	Population: advanced or metastatic stage IIIB or IV NSCLC according to the sixth American Joint Committee on Cancer classification Intervention: erlotinib or gefitinib 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 • 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. Toxizität • There is no direct comparison between erlotinib and gefitinib. • Clinical toxicities, including pruritus, rash, anorexia, diarrhea, nausea, fatigue, mucositis, paronychia, and anemia, were similar between erlotinib and gefitinib, although somestatistical differences were observed.

A**Study**

Erlotinib 150 mg
 Capuzzo 2010 SATURN
 Eurtac 2012*
 Kelly 2012
 Natale 2011
 Optimal 2010*
 Shepherd 2005
 Stinchcombe 2011
 Titan 2012

Fixed effect model
Random effects model

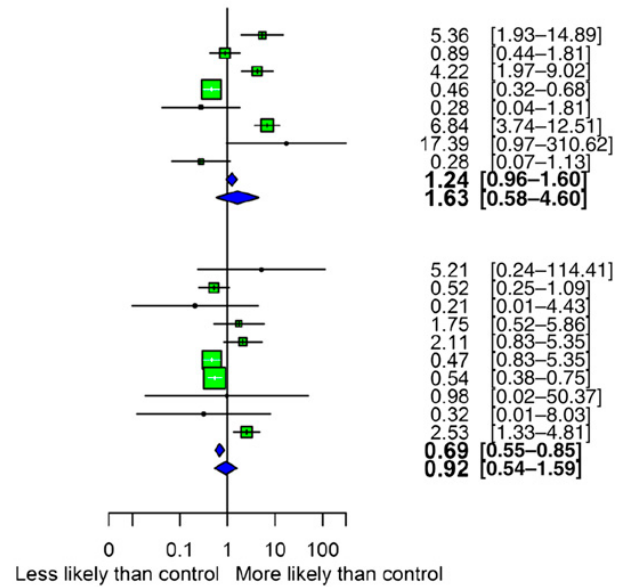
Heterogeneity: $I^2 = 91.8\%$, $\tau^2 = 1.837$, $p < .0001$

Gefitinib 250 mg

Ahn 2012
 Crino 2008
 Cufer 2006
 Gaafar 2011
 Goss 2009
 IPASS 2009
 Kim 2008
 Morere 2003
 Morere 2003b
 Thatcher 2005 ISEL

Fixed effect model
Random effects model

Heterogeneity: $I^2 = 72.3\%$, $\tau^2 = 0.3846$, $p = .0002$

AE to Discontinuation**OR****95% CI****B****Study**

Erlotinib 150 mg
 Capuzzo 2010 SATURN
 Eurtac 2012*
 Optimal 2010*
 Shepherd 2005
 Titan 2012

Fixed effect model
Random effects model

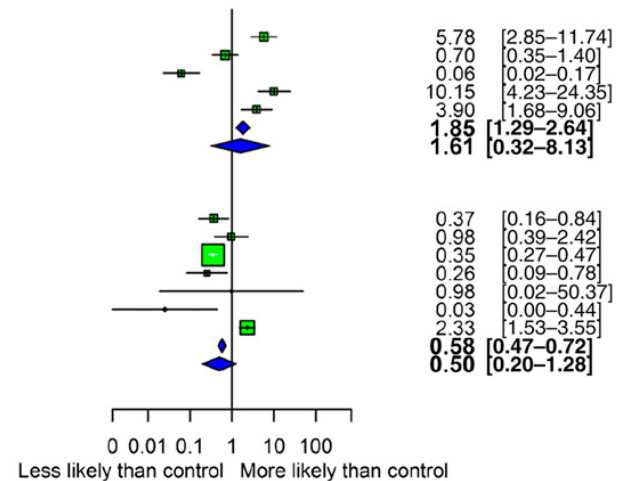
Heterogeneity: $I^2 = 95.1\%$, $\tau^2 = 3.249$, $p < .0001$

Gefitinib 250 mg

Crino 2008
 Cufer 2006
 IPASS 2009
 Lee 2010 ISTANA
 Morere 2003
 Morere 2003b
 Thatcher 2005 ISEL

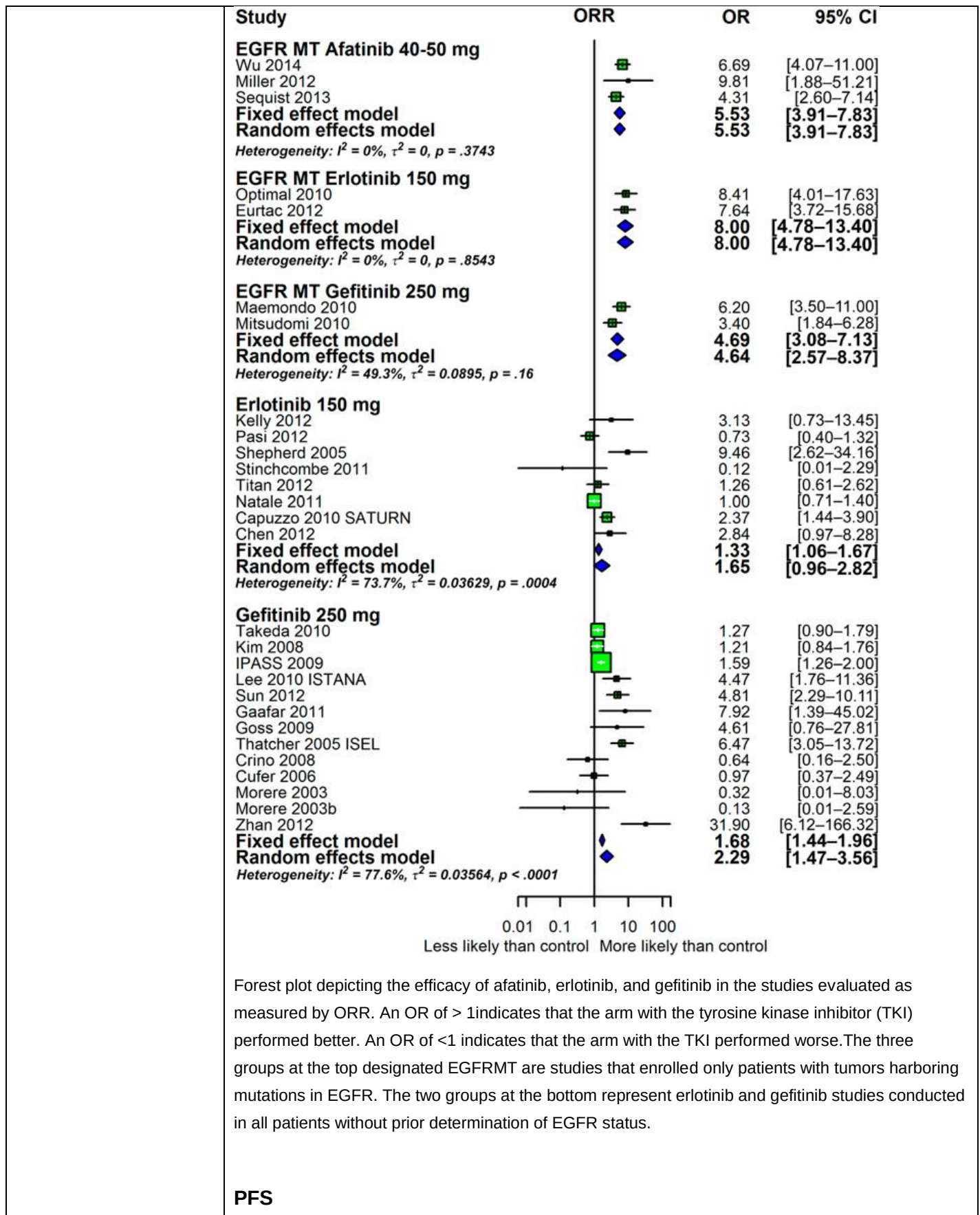
Fixed effect model
Random effects model

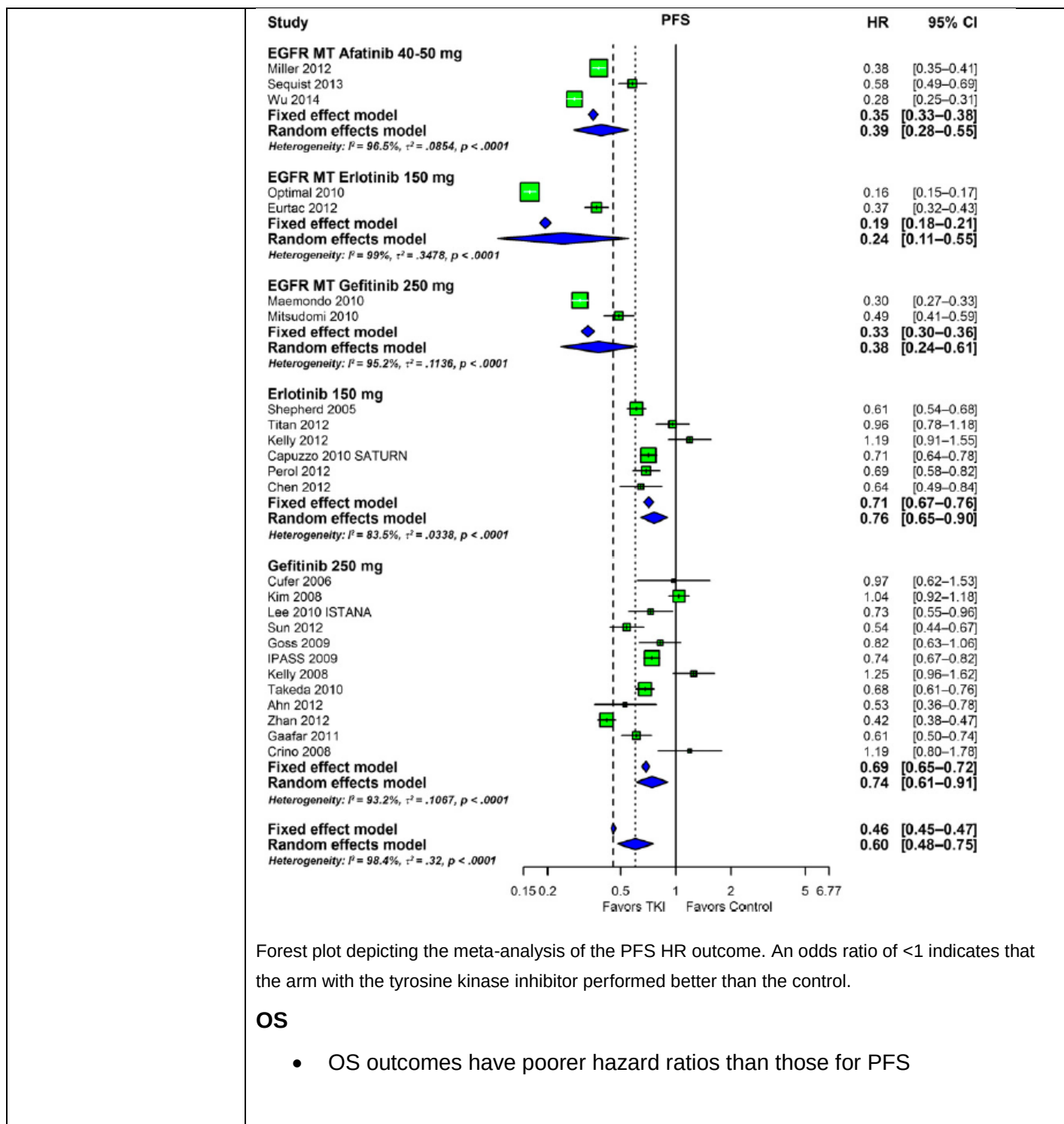
Heterogeneity: $I^2 = 90.6\%$, $\tau^2 = 1.131$, $p < .0001$

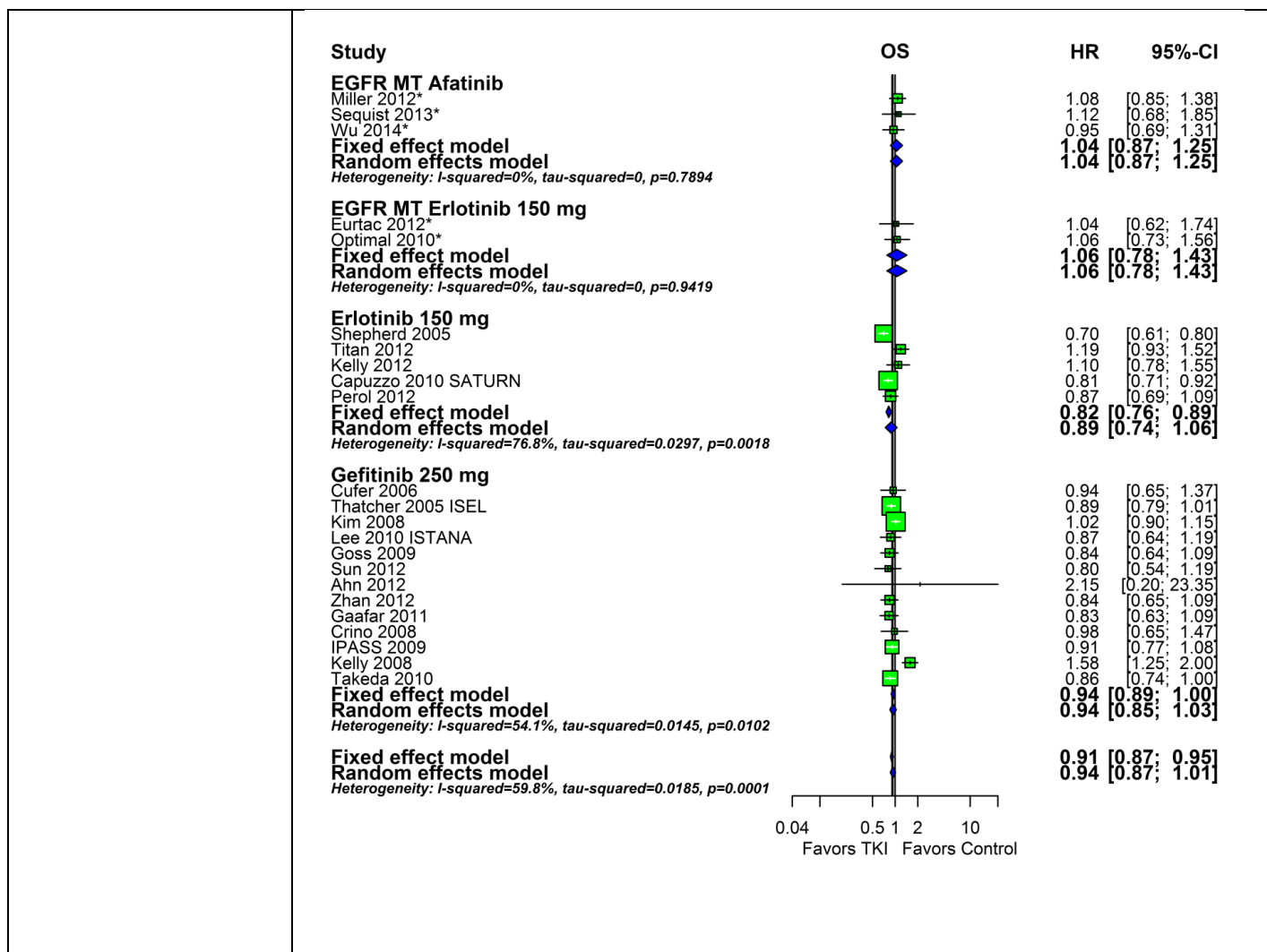
AE to Dose Reduction**OR****95% CI**

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

ORR







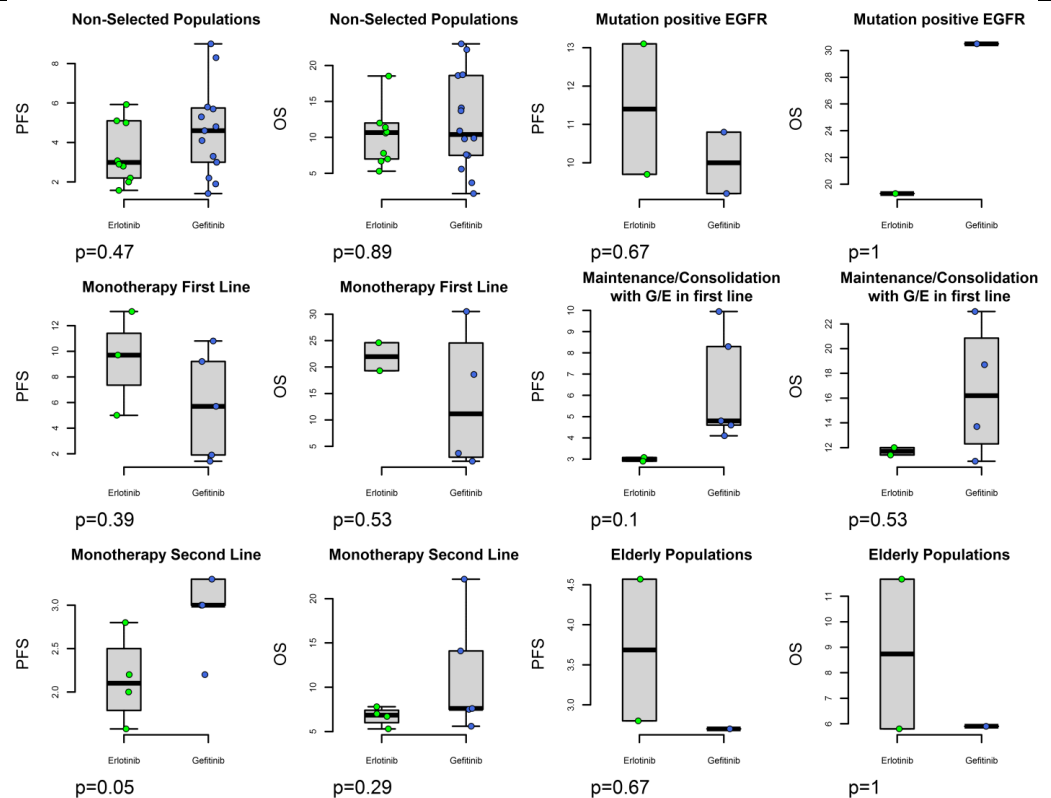


Figure S8: Efficacy analysis in all studies and in various subgroups comparing the efficacy of erlotinib and gefitinib. Results are presented for both reported median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) distributions. Boxplots depict the distributions, including the following attributes: 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. Anmerkungen/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.

Limitationen:

- no head-to-head comparisons
- heterogeneity within subgroups for certain outcomes (i.e., variation between studies exists beyond that for which treatment group accounts)
- some might argue the 150-mg erlotinib dose is the maximum tolerated dose but that the 250-mg gefitinib dose is not, and this may “penalize” erlotinib; however, these are the approved doses and the doses for which data were available
- inclusion of patients with and without mutations makes analysis more difficult

Anmerkungen der FB Med:

- *Phase II Studien eingeschlossen, Jadad Score aber insgesamt gering*

	• <i>DISCLOSURES: The authors indicated no financial relationships.</i>
Perez-Moreno MA et al., 2014 [45]. Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer	1. Fragestellung to evaluate the efficacy and safety of pemetrexed therapy in adult patients with advanced stage NSCLC. And the specific objectives were to evaluate the efficacy of pemetrexed in NSCLC in each of the approved indications first-line induction, maintenance and second-line), according to histology (squamous/epidermoid adenocarcima or large cell) and to assess safety according to concomitant therapy administered.
	2. Methodik Population: NSCLC, Population: age 18 years or older patients Intervention: pemetrexed Komparator: Other available therapies Endpunkte: Nicht vorab spezifiziert Suchzeitraum: 04/ 2004 is 04/ 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5/ 3 541, nur RCTs Qualitätsbewertung der Studien: specific assessment scales, Critical Appraisal Skills Program (CASP) adapted for CASP Spain
	3. Ergebnisdarstellung Studienqualität moderate bis high <u>First line</u> • pemetrexed associated with a platinum was similar in terms of efficacy to other alternative chemotherapy regimens, • except in patients with non-squamous histology, in whom survival was higher in the experimental group <u>Second line</u> • no significant differences in terms of efficacy and safety for pemetrexed treatment versus other chemotherapy options <u>adverse reactions</u> • most frequent: hematological, gastrointestinal and neurological • all significantly less frequent with pemetrexed versus other alternative therapies, except for liver toxicity.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Due to the high degree of uncertainty as to its efficacy in certain subgroups of patients, including conflicting data; to its recent incorporation, and therefore lack of safety data in the medium and long term, and the high budgetary impact of its incorporation into health systems, it seems reasonable to optimize its use, identifying those patients who may benefit most.

	Anmerkungen der FB Med: - supported by the Health Department of the Spanish Government. (Investigación Clínica Independiente. Ministerio de Sanidad y Política Social). - The authors declare that they have no conflicts of interest.
Shi L et al., 2014 [58]. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials	1. Fragestellung We performed a systematic review and meta-analysis to determine the incidence and the relative risk (RR) associated with the use of gefitinib and erlotinib.
	2. Methodik Population: Patients with advanced NSCLC, assigned to treatment with gefitinib or erlotinib Intervention: Gefitinib oder Erlotinib Komparator: Platinbasierte Chemotherapie, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin oder Placebo Endpunkte: Overall incidence of interstitial lung disease (ILD) Suchzeitraum: Januar 2000 bis Oktober 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29 RCTs/15 618 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score Heterogenitätsuntersuchungen: wurden durchgeführt
	3. Ergebnisdarstellung The overall incidence for all-grade ILD events was 1.2% (95% CI, 0.9–1.6%) among patients receiving gefitinib and erlotinib, with a mortality of 22.8% (95% CI, 14.6–31.0%). Compared with controls, the RR of all-grade ILD events associated with gefitinib and erlotinib was 1.53 (95% CI, 1.13–2.08; P = 0.006) using a fixed effects model. The RR of fatal ILD events associated with EGFR TKIs treatment was 1.96 (95% CI, 1.03–3.72, P = 0.041) compared with control patients. The analysis was also stratified for drug type, study location, treatment arm, and treatment line, but no significant differences in RRs were observed.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Treatment with EGFR TKIs gefitinib and erlotinib is associated with a significant increase in the risk of developing both all-grade and fatal ILD events in advanced NSCLC. Limits: The National Cancer Institute's common toxicity criteria grading system for ILD has its own limitations. No term specific for ILD is listed in NCI CTCAE v2.0 or v3.0. Also, the majority of trials included in this analysis reported ILD events in combined grades (all-grade, or high-grade), we cannot distinguish cases in each

	grade. ILD is not a single disease, but encompasses many different pathological diseases. There were no uniform diagnostic criteria of ILD in various studies, also, the trials included in the analysis were performed at various centers, and the ability to detect ILD events might vary among these institutions, which could result in a bias of reported incidence rates. The incidence of ILD events showed significant heterogeneity among the included studies. This might reflect differences in trial designs, sample sizes, concomitant chemotherapy, and many other factors among these studies. Despite these differences, the RRs reported by all of these studies showed remarkable homogeneity. In addition, calculation using the random-effects model for overall incidence estimation might minimize the problem. The study might have a potential observation time bias because EGFR TKIs groups might have longer follow-up time than controls owing to the prolonged PFS that is often associated with the use of EGFR TKIs. However, most ILD events did not occur evenly over time, but in the early phase (first 4 weeks) of EGFR TKIs treatment . This is a meta-analysis at the study level, data were abstracted from published clinical trial results, and individual patient information was not available. Therefore, subgroup analyses according to possible risk factors for the development of ILD, including preexisting pulmonary fibrosis, age, performance status, gender, smoking history, lung cancer histology, and the mutational status of EGFR, are not possible in this analysis.
Lee JK, et al. 2014 [32]. 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	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) Intervention: first-generation EGFR TKI (erlotinib and gefitinib), alle Therapielinien Komparator: chemotherapy Endpunkte: OS, OR, PFS Suchzeitraum: bis 12/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11/1 605 Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias assessment Heterogenitätsuntersuchungen: I^2

3. Ergebnisdarstellung

- 4 trials in first-line settings, 4 in second-line, 3 in second- or later-line settings
- all 11 trials open-labeled

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.

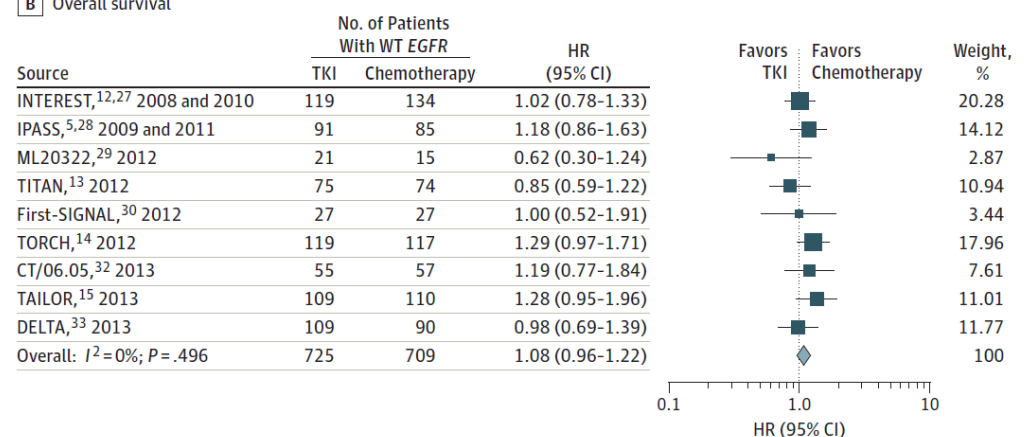
PFS

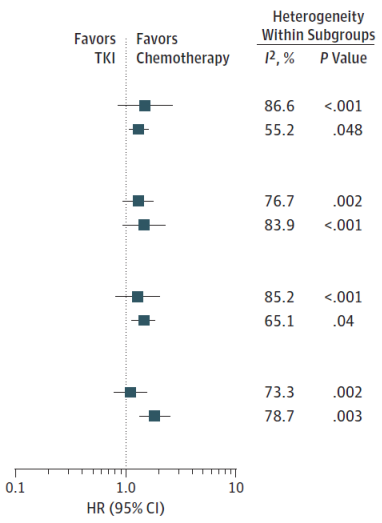
- significantly longer PFS with chemotherapy than with TKI in the patients with WT *EGFR* (HR, 1.41; 95% CI, 1.10-1.81); significant statistical heterogeneity noted ($I^2 = 79.1\%$)

OS

HR for TKI (1.08; 95% CI, 0.96-1.22)

B Overall survival



	Subgruppen <table><tr><th rowspan="2">Subgroup</th><th rowspan="2">No. of Trials</th><th colspan="2">No. of Patients With WT <i>EGFR</i></th><th rowspan="2">Progression-Free Survival, HR (95% CI)</th><th rowspan="2">Favors TKI</th><th rowspan="2">Favors Chemotherapy</th><th colspan="2">Heterogeneity Within Subgroups</th></tr><tr><th>TKI</th><th>Chemotherapy</th><th><i>I</i>², %</th><th><i>P</i> Value</th></tr><tr><td colspan="9">Line of treatment</td></tr><tr><td>First^{5,14,28-30}</td><td>4</td><td>258</td><td>244</td><td>1.53 (0.87-2.69)</td><td></td><td></td><td>86.6</td><td><.001</td></tr><tr><td>Second or later^{12,13,15,27,31-34}</td><td>6</td><td>498</td><td>493</td><td>1.34 (1.09-1.65)</td><td></td><td></td><td>55.2</td><td>.048</td></tr><tr><td colspan="9">Subgroup difference: <i>P</i> = .58</td></tr><tr><td colspan="9">Experimental drug</td></tr><tr><td>Erlotinib^{13-15,29,32,33}</td><td>5</td><td>433</td><td>406</td><td>1.33 (0.97-1.81)</td><td></td><td></td><td>76.7</td><td>.002</td></tr><tr><td>Gefitinib^{5,12,27,28,30,31,34}</td><td>5</td><td>323</td><td>331</td><td>1.49 (0.95-2.33)</td><td></td><td></td><td>83.9</td><td><.001</td></tr><tr><td colspan="9">Subgroup difference: <i>P</i> = .67</td></tr><tr><td colspan="9">Ethnicity</td></tr><tr><td>Asian-dominant^{5,28-31,33,34}</td><td>6</td><td>347</td><td>313</td><td>1.30 (0.82-2.06)</td><td></td><td></td><td>85.2</td><td><.001</td></tr><tr><td>White-dominant^{12-15,27,32}</td><td>4</td><td>409</td><td>424</td><td>1.47 (1.15-1.87)</td><td></td><td></td><td>65.1</td><td>.04</td></tr><tr><td colspan="9">Subgroup difference: <i>P</i> = .78</td></tr><tr><td colspan="9"><i>EGFR</i> mutation analysis method</td></tr><tr><td>Direct sequencing-only^{12,13,27,29-32,34}</td><td>6</td><td>328</td><td>335</td><td>1.12 (0.79-1.58)</td><td></td><td></td><td>73.3</td><td>.002</td></tr><tr><td>More sensitive platform^{5,14,15,28,33}</td><td>4</td><td>428</td><td>402</td><td>1.84 (1.35-2.52)</td><td></td><td></td><td>78.7</td><td>.003</td></tr><tr><td colspan="9">Subgroup difference: <i>P</i> = .11</td></tr></table>	Subgroup	No. of Trials	No. of Patients With WT <i>EGFR</i>		Progression-Free Survival, HR (95% CI)	Favors TKI	Favors Chemotherapy	Heterogeneity Within Subgroups		TKI	Chemotherapy	<i>I</i> ² , %	<i>P</i> 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: <i>P</i> = .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: <i>P</i> = .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: <i>P</i> = .78									<i>EGFR</i> 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: <i>P</i> = .11								
Subgroup	No. of Trials			No. of Patients With WT <i>EGFR</i>					Progression-Free Survival, HR (95% CI)	Favors TKI	Favors Chemotherapy	Heterogeneity Within Subgroups																																																																																																																																																		
		TKI	Chemotherapy	<i>I</i> ² , %	<i>P</i> 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: <i>P</i> = .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: <i>P</i> = .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: <i>P</i> = .78																																																																																																																																																														
<i>EGFR</i> 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: <i>P</i> = .11																																																																																																																																																														
	Figure 4. Subgroup Analyses for Progression-Free Survival According to the Line of Treatment (First vs Second or Later), <i>EGFR</i> TKI Agents, Ethnicity, and <i>EGFR</i> Mutation Analysis Methods for Patients With WT <i>EGFR</i>																																																																																																																																																													
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Among patients with advanced NSCLC harboring WT <i>EGFR</i>, conventional chemotherapy, compared with first-generation <i>EGFR</i> TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival. Limitierungen: - a large number of trials had available data on the <i>EGFR</i> mutation status in only a small portion of the enrolled patients - toxicity: not possible to perform an analysis to deal with such a concern because reports of adverse events from each subgroup were not available 5. Anmerkungen der FB Med - Auswertungen nach Wirkstoff <u>und</u> Therapielinie (<u>und</u> <i>EGFR</i>-Mutationsstatus) erfolgte nicht - supported in part by National Research Foundation of Korea (NRF) grants funded by the Korean government (2010-0009563, 2012-0000994). - Dr D.-W. Kim reports having received grants from the Korean government and personal fees from Pfizer, Lilly, and Novartis. Dr S.-H. Lee reports having received personal fees from Pfizer, Novartis, Bayer, and GlaxoSmithKline. No other disclosures were reported.																																																																																																																																																													
Qi WX et al., 2013 [51]. Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with <i>EGFR</i>-TKIs: a meta-	1. Fragestellung Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (<i>EGFR</i>-TKIs) have become the cornerstone in the treatment of lung cancers that harbor <i>EGFR</i> mutations, but also play an important role in the treatment of other lung cancers and have been investigated among various types of solid tumors. However, these drugs have been associated with an increase in the risk of potentially life-threatening adverse event, such as arterial and venous thrombotic events. We																																																																																																																																																													

analysis of 22 phase III randomized controlled trials	performed a meta-analysis to determine the incidence and risk of fatal adverse events (FAEs) in cancer patients treated with EGFR-TKIs.																																																																																																
2. Methodik Population: Cancer patients Interventionen und Komparatoren: EGFR-TKIs (erlotinib and gefitinib) vs. non-EGFR-TKIs-containing therapy Endpunkte: incidence and risk of FAEs associated with the clinical use of EGFR-TKIs Suchzeitraum: 1/1990 – 12/2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 (13825), prospective phase III RCTs; (EGFR-TKIs: n = 7508; non-EGFR-TKIs: n = 6317) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad-Scale Heterogenitätsuntersuchungen: Random effects models were used regardless of the actual inter-study heterogeneities, which were quantified using the chi-Quadrat-based Q statistic																																																																																																	
3. Ergebnisdarstellung Relative risk of fatal adverse events associated with EGFR-TKIs versus non-EGFR-TKIs therapy <table><tr><th>Studies</th><th>Estimate (95% C.I.)</th><th>Ev/Trt</th><th>Ev/Ctrl</th></tr><tr><td>Herbst R.S. et al 2004 (INTACT-2)</td><td>0.997 (0.184, 5.416)</td><td>4/684</td><td>2/341</td></tr><tr><td>Herbst R.S. et al 2005 (TRIBUTE)</td><td>2.229 (1.226, 4.055)</td><td>33/526</td><td>15/533</td></tr><tr><td>Shepherd F.A. et al 2005</td><td>0.499 (0.031, 7.943)</td><td>1/485</td><td>1/242</td></tr><tr><td>Thatcher N. et al 2007</td><td>1.270 (0.784, 2.059)</td><td>56/1126</td><td>22/562</td></tr><tr><td>Galzemeier U. et al 2007</td><td>0.943 (0.684, 1.300)</td><td>64/579</td><td>68/580</td></tr><tr><td>Moore M.J. et al 2007</td><td>12.908 (0.731, 228.036)</td><td>6/282</td><td>0/280</td></tr><tr><td>Kim E.S. et al 2008 (INTEREST)</td><td>0.392 (0.153, 1.005)</td><td>6/729</td><td>15/715</td></tr><tr><td>Maruyama R. et al 2008 (V-15-32)</td><td>8.816 (0.477, 162.856)</td><td>4/244</td><td>0/239</td></tr><tr><td>Mok T.S. et al 2009</td><td>1.395 (0.744, 2.614)</td><td>23/607</td><td>16/589</td></tr><tr><td>Stewart J.S. et al 2009</td><td>0.123 (0.014, 1.089)</td><td>1/324</td><td>4/159</td></tr><tr><td>Lee D.H. et al 2010 (ISTANA)</td><td>1.810 (0.341, 9.600)</td><td>4/84</td><td>2/76</td></tr><tr><td>Maemondo M. et al 2010</td><td>3.000 (0.124, 72.872)</td><td>1/114</td><td>0/114</td></tr><tr><td>Mitsudomi T. et al. 2010 (WJTOG 3405)</td><td>3.034 (0.125, 73.469)</td><td>1/87</td><td>0/88</td></tr><tr><td>Natale R.B. et al 2011</td><td>0.494 (0.284, 0.857)</td><td>18/614</td><td>37/623</td></tr><tr><td>Zhou C. et al 2011 (OPTIMAL)</td><td>0.869 (0.017, 43.247)</td><td>0/83</td><td>0/72</td></tr><tr><td>Ciuleanu T. et al 2012 (TITAN)</td><td>0.296 (0.084, 1.047)</td><td>3/196</td><td>11/213</td></tr><tr><td>Han J.Y. et al 2012 (SIGNAL)</td><td>1.887 (0.173, 20.592)</td><td>2/159</td><td>1/150</td></tr><tr><td>Lee J. et al. 2012</td><td>1.030 (0.021, 51.541)</td><td>0/131</td><td>0/135</td></tr><tr><td>Perol M. et al. 2012</td><td>0.397 (0.019, 8.228)</td><td>0/155</td><td>2/309</td></tr><tr><td>Rosell R. et al 2012 (EURTAC)</td><td>0.488 (0.045, 5.279)</td><td>1/84</td><td>2/82</td></tr><tr><td>Sun J.M. et al 2012 (KCSG-LU08-01)</td><td>0.986 (0.020, 48.956)</td><td>0/68</td><td>0/67</td></tr><tr><td>Zhang L. et al 2012 (INFORM)</td><td>7.047 (0.367, 135.238)</td><td>3/147</td><td>0/148</td></tr><tr><td>Overall (I²=41% , P=0.023)</td><td>0.993 (0.702, 1.405)</td><td>231/7508</td><td>198/6317</td></tr></table>		Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl	Herbst R.S. et al 2004 (INTACT-2)	0.997 (0.184, 5.416)	4/684	2/341	Herbst R.S. et al 2005 (TRIBUTE)	2.229 (1.226, 4.055)	33/526	15/533	Shepherd F.A. et al 2005	0.499 (0.031, 7.943)	1/485	1/242	Thatcher N. et al 2007	1.270 (0.784, 2.059)	56/1126	22/562	Galzemeier U. et al 2007	0.943 (0.684, 1.300)	64/579	68/580	Moore M.J. et al 2007	12.908 (0.731, 228.036)	6/282	0/280	Kim E.S. et al 2008 (INTEREST)	0.392 (0.153, 1.005)	6/729	15/715	Maruyama R. et al 2008 (V-15-32)	8.816 (0.477, 162.856)	4/244	0/239	Mok T.S. et al 2009	1.395 (0.744, 2.614)	23/607	16/589	Stewart J.S. et al 2009	0.123 (0.014, 1.089)	1/324	4/159	Lee D.H. et al 2010 (ISTANA)	1.810 (0.341, 9.600)	4/84	2/76	Maemondo M. et al 2010	3.000 (0.124, 72.872)	1/114	0/114	Mitsudomi T. et al. 2010 (WJTOG 3405)	3.034 (0.125, 73.469)	1/87	0/88	Natale R.B. et al 2011	0.494 (0.284, 0.857)	18/614	37/623	Zhou C. et al 2011 (OPTIMAL)	0.869 (0.017, 43.247)	0/83	0/72	Ciuleanu T. et al 2012 (TITAN)	0.296 (0.084, 1.047)	3/196	11/213	Han J.Y. et al 2012 (SIGNAL)	1.887 (0.173, 20.592)	2/159	1/150	Lee J. et al. 2012	1.030 (0.021, 51.541)	0/131	0/135	Perol M. et al. 2012	0.397 (0.019, 8.228)	0/155	2/309	Rosell R. et al 2012 (EURTAC)	0.488 (0.045, 5.279)	1/84	2/82	Sun J.M. et al 2012 (KCSG-LU08-01)	0.986 (0.020, 48.956)	0/68	0/67	Zhang L. et al 2012 (INFORM)	7.047 (0.367, 135.238)	3/147	0/148	Overall (I ² =41% , P=0.023)	0.993 (0.702, 1.405)	231/7508	198/6317
Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl																																																																																														
Herbst R.S. et al 2004 (INTACT-2)	0.997 (0.184, 5.416)	4/684	2/341																																																																																														
Herbst R.S. et al 2005 (TRIBUTE)	2.229 (1.226, 4.055)	33/526	15/533																																																																																														
Shepherd F.A. et al 2005	0.499 (0.031, 7.943)	1/485	1/242																																																																																														
Thatcher N. et al 2007	1.270 (0.784, 2.059)	56/1126	22/562																																																																																														
Galzemeier U. et al 2007	0.943 (0.684, 1.300)	64/579	68/580																																																																																														
Moore M.J. et al 2007	12.908 (0.731, 228.036)	6/282	0/280																																																																																														
Kim E.S. et al 2008 (INTEREST)	0.392 (0.153, 1.005)	6/729	15/715																																																																																														
Maruyama R. et al 2008 (V-15-32)	8.816 (0.477, 162.856)	4/244	0/239																																																																																														
Mok T.S. et al 2009	1.395 (0.744, 2.614)	23/607	16/589																																																																																														
Stewart J.S. et al 2009	0.123 (0.014, 1.089)	1/324	4/159																																																																																														
Lee D.H. et al 2010 (ISTANA)	1.810 (0.341, 9.600)	4/84	2/76																																																																																														
Maemondo M. et al 2010	3.000 (0.124, 72.872)	1/114	0/114																																																																																														
Mitsudomi T. et al. 2010 (WJTOG 3405)	3.034 (0.125, 73.469)	1/87	0/88																																																																																														
Natale R.B. et al 2011	0.494 (0.284, 0.857)	18/614	37/623																																																																																														
Zhou C. et al 2011 (OPTIMAL)	0.869 (0.017, 43.247)	0/83	0/72																																																																																														
Ciuleanu T. et al 2012 (TITAN)	0.296 (0.084, 1.047)	3/196	11/213																																																																																														
Han J.Y. et al 2012 (SIGNAL)	1.887 (0.173, 20.592)	2/159	1/150																																																																																														
Lee J. et al. 2012	1.030 (0.021, 51.541)	0/131	0/135																																																																																														
Perol M. et al. 2012	0.397 (0.019, 8.228)	0/155	2/309																																																																																														
Rosell R. et al 2012 (EURTAC)	0.488 (0.045, 5.279)	1/84	2/82																																																																																														
Sun J.M. et al 2012 (KCSG-LU08-01)	0.986 (0.020, 48.956)	0/68	0/67																																																																																														
Zhang L. et al 2012 (INFORM)	7.047 (0.367, 135.238)	3/147	0/148																																																																																														
Overall (I ² =41% , P=0.023)	0.993 (0.702, 1.405)	231/7508	198/6317																																																																																														

	Table 1 Incidence and relative risk of FAEs with EGFR-TKIs according to prespecified subgroups.						
	Groups	Studies, <i>n</i>	Fatal adverse events, <i>n</i> /total, <i>n</i>		Incidence of fatal adverse events, % (95%CI)		<i>p</i> Value
			EGFR-TKIs	Control	EGFR-TKIs	Control	
Tumor type							
NSCLC	19	224/6771	194/5743	2.1 (1.3–3.3)	2.1 (1.3–3.4)	1.00 (0.72–1.40)	0.98
Pancreatic cancer	1	6/282	0/280	2.1 (1.0–4.7)	0.2 (0–2.8)	12.91 (0.73–228.05)	0.08
Head and neck cancer	1	1/324	4/159	0.3 (0–2.2)	2.5 (0.9–6.5)	0.12 (0.01–1.09)	0.06
Biliary-tract cancer	1	0/135	0/131	0	0	–	–
EGFR-TKIs							
Erlotinib	10	105/4373	62/3248	1.7 (1.0–2.9)	1.9 (1.2–2.9)	1.13 (0.72–1.78)	0.60
Gefitinib	12	126/3135	136/3069	2.2 (1.1–4.3)	2.5 (1.3–4.9)	0.87 (0.50–1.51)	0.61
Country							
Asia	10	38/1724	19/1678	2.2 (1.4–3.5)	1.2 (0.6–2.4)	1.65 (0.98–2.78)	0.058
Non-Asia	12	193/5784	179/4639	1.9 (1.1–3.5)	2.6 (1.5–4.5)	0.80 (0.51–1.25)	0.32
EGFR-TKIs-based regimens							
Monotherapy	17	124/5306	113/4448	1.7 (1.1–2.7)	2.2 (1.5–3.3)	0.83 (0.54–1.29)	0.41
Combinations	5	107/2202	85/1869	2.9 (1.1–7.1)	1.6 (0.4–6.2)	1.48(0.75–2.92)	0.26
Treatment strategy							
First-line	12	191/4462	126/3526	2.7 (1.6–4.4)	1.8 (0.9–3.6)	1.22 (0.98–1.52)	0.08
Salvage treatment	8	37/2744	70/2334	1.4 (0.7–2.7)	2.6 (1.4–4.7)	0.51 (0.29–0.87)	0.013
Maintenance	2	3/302	2/457	1.3 (0.3–6.0)	0.6 (0.2–1.9)	1.71 (0.10–28.59)	0.71
Controlled therapy							
Placebo	3	60/1758	23/952	1.7 (0.4–7.2)	1.1 (0.2–7.0)	1.29 (0.81–2.07)	0.29
Active therapy	19	171/5750	175/5365	1.8 (1.1–3.0)	1.9 (1.2–3.3)	0.94 (0.63–1.41)	0.76
Overall	22	231/7508	198/6317	1.9 (1.2–2.9)	1.9 (1.2–3.0)	0.99 (0.70–1.41)	0.97
Abbreviations: NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR-TKIs, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase.							
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, this analysis suggests that the use of EGFR-TKIs does not increase the risk of FAEs in patients with advanced solid tumors, and EGFR-TKIs are safety and tolerable for cancer patients, especially for those previously treated patients. <i>Hinweise der FBMed</i> • 3 von 22 Studien umfassen nicht NSCLC • Vergleichstherapien (19 /22 Studien vergelichen gegen aktive Kontrolle) sind nicht spezifiziert bzw. näher ausgewertet							
Zhou H et al., 2013 [68]. Chemotherapy with or without gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 6,844 patients	1. Fragestellung Gefitinib is widely used in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), in whom chemotherapy had failed. Previous trials reported inconsistent findings regarding the efficacy of gefitinib on overall survival (OS) and progression free survival (PFS). This study was to evaluate the effects of chemotherapy plus gefitinib versus chemotherapy alone on survival of patients with NSCLC.						
	2. Methodik Population: advanced NSCLC Interventionen und Komparatoren: Gefitinib vs. [Kontrolle nicht präspezifiziert] Endpunkte: PFS, OS, ORR, UE Suchzeitraum: bis 20.01.2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (6844) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score Heterogenitätsuntersuchungen: Chi square Test and I-squared statistic.						

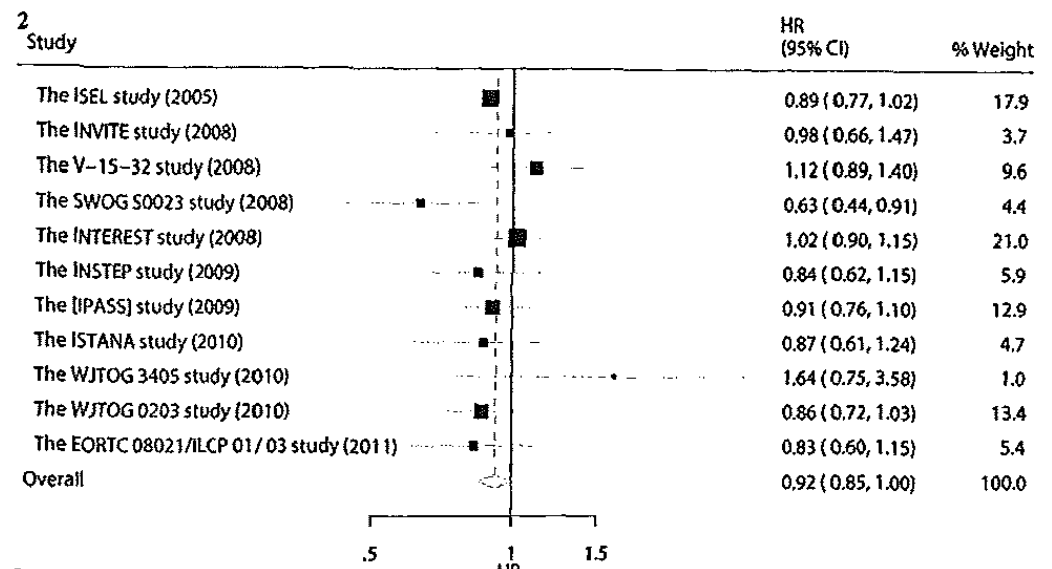
Statistical heterogeneity was considered significant when $P < 0.10$.

3. Ergebnisdarstellung

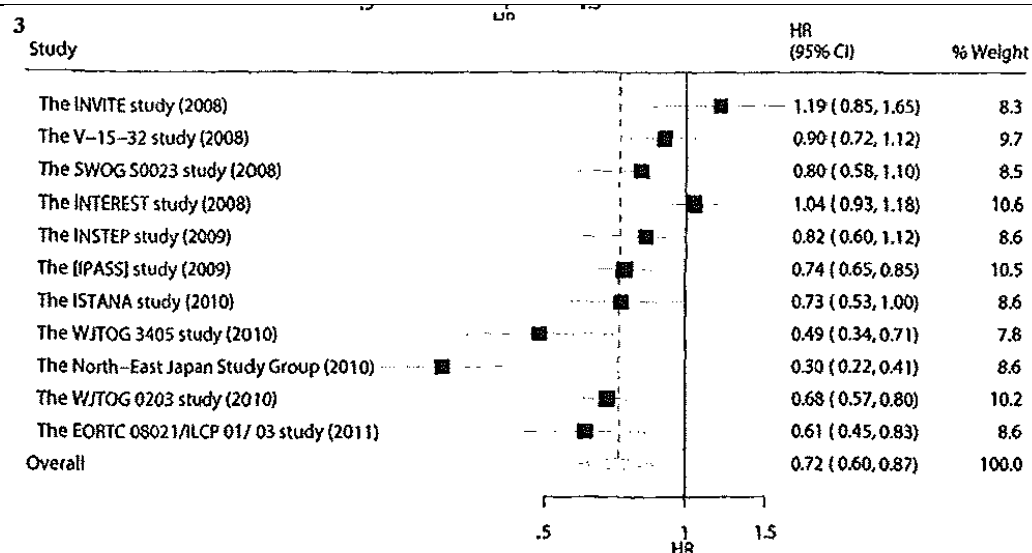
Table 1. Baseline characteristics for included trials

Trials	Number of Patients	Median age (years)	Sex, male (%)	Stage IIIB or IV (%)	Intervention	Treatment status	Follow-up (months)	Main endpoint	Jadad score
ISEL (2005) ¹⁴	1692	62	67	81	Gefitinib; placebo	Second line	7.2	OS, ORR	4
INVITE (2008) ¹⁵	196	74	76	100	Gefitinib; vinorelbine	First line	20	OS, PFS, ORR	3
V-15-32 (2008) ¹⁶	489	20 years or older	62	83	Gefitinib; docetaxel	First line	36	OS, PFS, ORR	3
SWOG S0023 (2008) ¹⁷	243	61	63	52	Gefitinib; placebo	Second line	60	OS, PFS	3
INTEREST (2008) ¹⁸	1466	61	65	79	Gefitinib; docetaxel	Second line	7.6	OS, PFS, ORR	4
INSTEP (2009) ¹⁹	201	75	61	NG	Gefitinib; placebo	Second line	24	OS, PFS, ORR	4
IPASS (2009) ⁸	1217	57	21	100	Gefitinib; carboplatin plus paclitaxel	First line	24	OS, PFS, ORR	4
ISTANA (2010) ⁹	161	57	61	100	Gefitinib; docetaxel	Second line	15	OS, PFS, ORR	3
WJTOG 3405 (2010) ¹⁰	172	64	31	59	Gefitinib; cisplatin plus docetaxel	Second line	40	OS, PFS, ORR	3
North-East Japan (2010) ¹¹	230	63	36	91	Gefitinib; paclitaxel and carboplatin	First line	42	PFS, ORR	4
WJTOG 0203 (2010) ¹²	604	62	64	100	Gefitinib; platinum-doublet chemotherapy	First line	60	OS, PFS, ORR	4
EORTC 08021/ILCP 01/03 (2011) ¹³	173	62	77	100	Gefitinib; placebo	Second line	60	OS, PFS, ORR	4

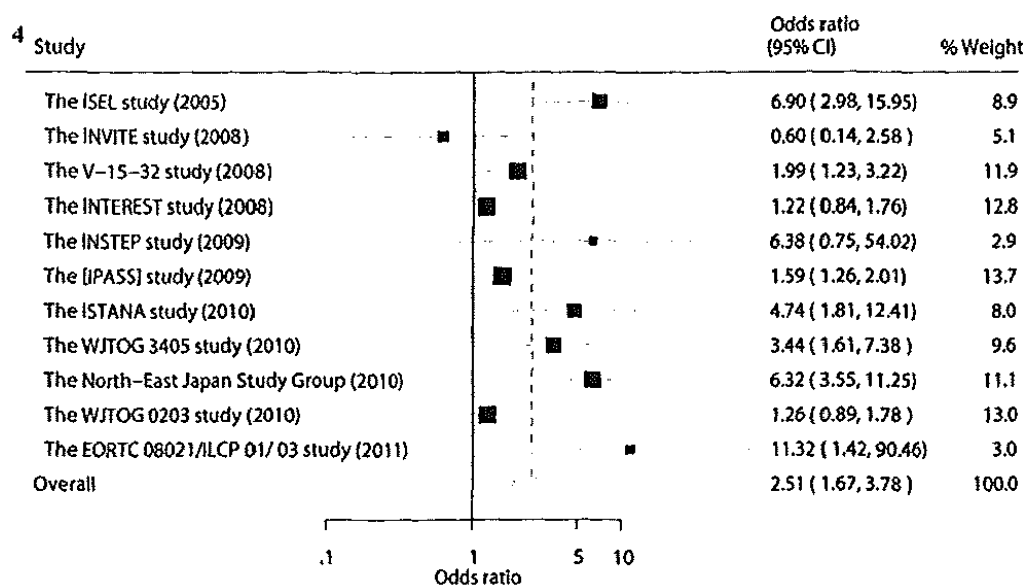
OS



PFS



ORR



UE

Table 2. Summary of the odds ratios of all toxicities outcomes assessed					
Outcomes	Included studies	OR and 95% CI	P values	Heterogeneity (%)	P values for heterogeneity
Rash	8-16,18,19	8.73 (6.13, 12.45)	<0.001	77	<0.001
Diarrhoea	8-16,18,19	2.63 (1.96, 3.52)	<0.001	73	<0.001
Nausea	8-10,12,14-16,18,19	0.47 (0.28, 0.79)	0.004	93	<0.001
Anorexia	8,9,11,12,14-16,18,19	0.70 (0.47, 1.06)	0.09	87	<0.001
Vomiting	8,9,11,12,14-16,18,19	0.88 (0.54, 1.45)	0.62	87	<0.001
Dry skin	8,9,11,12,14-16,18,19	10.37 (5.98, 18.01)	<0.001	64	0.004
Constipation	8-10,12,14-16,18,19	0.56 (0.40, 0.78)	<0.001	76	<0.001
Pruritus	8,9,14,16,19	3.03 (1.67, 5.49)	<0.001	79	<0.001
Pyrexia	14-16,18	0.79 (0.41, 1.53)	0.48	85	<0.001
Asthenic condition	8,9,14,15,18	0.45 (0.25, 0.80)	0.006	91	<0.001
Cough	9,13,14,18	0.94 (0.76, 1.17)	0.59	0	0.61
Dyspnea	9,10,13-15,18,19	0.96 (0.79, 1.17)	0.68	0	0.79
Stomatitis	8-10,12,14,16,18,	1.24 (0.77, 2.00)	0.38	79	<0.001
Hemoptysis	9,14	1.34 (0.86, 2.11)	0.20	0	0.37
Pneumonia	11-14,18,19	0.97 (0.70, 1.34)	0.85	13	0.33
Cancer pain	9,13,14	0.69 (0.37, 1.28)	0.24	31	0.23
Edema peripheral	14-16,18,19	0.47 (0.33, 0.68)	<0.001	38	0.17
Paronychia	8-10,14,16	14.00 (1.14, 171.75)	0.04	87	<0.001
Fatigue	10-13,15,16,19	0.35 (0.19, 0.63)	<0.001	78	<0.001
Anemia	10-13,15,18,19	0.29 (0.14, 0.61)	0.001	84	<0.001
Hypokalemia	13,15	0.34 (0.09, 1.34)	0.12	0	0.38
Neutropenia	10-13,15,16,18	0.05 (0.01, 0.28)	<0.001	98	<0.001
Leukopenia	10,12,15,16	0.08 (0.01, 0.69)	0.02	97	<0.001
Febrile neutropenia	8,12,15,16,18	0.19 (0.05, 0.70)	0.01	88	<0.001
Upper abdominal pain	9,15,19	0.61 (0.20, 1.82)	0.37	53	0.12
Abnormal hepatic function	13,16	5.76 (3.15, 10.55)	<0.001	0	0.68
Insomnia	9,16,19	1.36 (0.60, 3.10)	0.46	66	0.05
Alopecia	8-10,16,18	0.06 (0.05, 0.09)	<0.001	38	0.17
Myalgia	8,9,16,18	0.18 (0.14, 0.24)	<0.001	4	0.37
Neurotoxicity	8,9,13,16	0.19 (0.05, 0.65)	0.008	95	<0.001
Arthralgia	8,9,13	0.15 (0.04, 0.55)	0.004	83	0.003
Dyspepsia	9,11,13	0.45 (0.05, 3.89)	0.47	88	<0.001
Dizziness	9,13	1.09 (0.40, 2.93)	0.87	0	0.45
Sensory disturbance	10-12	0.13 (0.02, 0.77)	0.02	86	<0.001
Thrombocytopenia	10-13	0.37 (0.20, 0.71)	0.003	51	0.11

Table 3. Subgroup analysis for the effect of Gefitinib therapy on OS and PFS				
Variables	Hazard ratio (HR)	P values	Heterogeneity (%)	P values for heterogeneity
OS				
Number of patients				
≥1000	0.95 (0.87-1.04)	0.266	16.1	0.304
<1000	0.90 (0.78-1.03)	0.110	32.2	0.171
Median age				
<64	0.92 (0.84-1.00)	0.061	36.1	0.141
≥64	0.96 (0.73-1.26)	0.761	19.5	0.289
Gender (male, %)				
>65%	0.95 (0.88-1.04)	0.282	0	0.414
<65%	0.90 (0.79-1.03)	0.126	39.5	0.128
Control drug				
Traditional chemotherapy	0.97 (0.89-1.06)	0.517	7.7	0.369
Placebo	0.85 (0.76-0.95)	0.004	0	0.397
Treatment status				
First line	0.94 (0.84-1.06)	0.319	11.9	0.333
Second line	0.90 (0.79-1.02)	0.085	40.0	0.125
Follow-up				
≥36 months	0.90 (0.73-1.12)	0.345	59.6	0.042
<36 months	0.94 (0.87-1.02)	0.124	0	0.666
Smoker				
Never smoker	0.76 (0.59-0.98)	0.034	19.0	0.291
Current/former smoker	-	-	-	-
Racial				
Asian	0.91 (0.78-1.06)	0.216	48.5	0.084
Non-Asian	0.87 (0.78-0.97)	0.015	0	0.409
Disease status (IIB or IV)				
≥90%	0.88 (0.79-0.98)	0.025	0	0.964
<90%	0.96 (0.81-1.13)	0.593	62.6	0.030
Pre-existent diseases				
Adenocarcinoma	0.85 (0.76-0.95)	0.005	0	0.599
Non-adenocarcinoma	-	-	-	-
EGFR FISH				
Positive	1.14 (0.18-7.16)	0.14	87.9	0.004
Negative	0.89 (0.59-1.33)	0.59	0	0.539
Jadad score				
4	0.93 (0.86-0.99)	0.031	0	0.505
<4	0.94 (0.73-1.21)	0.646	55.2	0.063

	<table><tr><td>PFS</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Number of patients</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>≥1000</td><td>0.88 (0.63–1.23)</td><td>0.447</td><td>92.8</td><td><0.001</td></tr><tr><td><1000</td><td>0.68 (0.54–0.86)</td><td>0.001</td><td>83.8</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Mean age</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td><64</td><td>0.70 (0.56–0.87)</td><td>0.002</td><td>89.4</td><td><0.001</td></tr><tr><td>≥64</td><td>0.79 (0.49–1.27)</td><td>0.329</td><td>83.6</td><td>0.002</td></tr><tr><td>Gender (male, %)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>65%</td><td>0.92 (0.65–1.29)</td><td>0.623</td><td>82.5</td><td>0.003</td></tr><tr><td><65%</td><td>0.66 (0.54–0.81)</td><td><0.001</td><td>82.3</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Drug</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Traditional chemotherapy</td><td>0.71 (0.56–0.91)</td><td>0.006</td><td>90.7</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>0.73 (0.61–0.89)</td><td>0.001</td><td>7.7</td><td>0.339</td></tr><tr><td>Treatment status</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>First line</td><td>0.70 (0.51–0.95)</td><td>0.024</td><td>90.9</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Second line</td><td>0.75 (0.58–0.95)</td><td>0.017</td><td>79.6</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Follow-up</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>≥36 months</td><td>0.60 (0.45–0.81)</td><td>0.001</td><td>86.2</td><td><0.001</td></tr><tr><td><36 months</td><td>0.88 (0.72–1.08)</td><td>0.228</td><td>78.5</td><td>0.001</td></tr><tr><td>Smoker</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Never smoker</td><td>0.48 (0.33–0.70)</td><td><0.001</td><td>0</td><td>0.832</td></tr><tr><td>Current/former smoker</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Racial</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Asian</td><td>0.62 (0.48–0.79)</td><td><0.001</td><td>86.6</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Non-Asian</td><td>0.83 (0.63–1.08)</td><td>0.161</td><td>64.5</td><td>0.037</td></tr><tr><td>Disease status (IIIB or IV)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>≥90%</td><td>0.66 (0.50–0.86)</td><td>0.002</td><td>87.4</td><td><0.001</td></tr><tr><td><90%</td><td>0.81 (0.62–1.06)</td><td>0.128</td><td>80.8</td><td>0.001</td></tr><tr><td>Pre-existent diseases</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Adenocarcinoma</td><td>0.63 (0.42–0.93)</td><td>0.021</td><td>76</td><td>0.041</td></tr><tr><td>Non-adenocarcinoma</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>EGFR FISH</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Positive</td><td>0.76 (0.22–2.65)</td><td>0.665</td><td>91.0</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Negative</td><td>1.29 (0.53–3.15)</td><td>0.579</td><td>90.9</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Jadad score</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>4</td><td>0.67 (0.50–0.88)</td><td>0.005</td><td>92.2</td><td><0.001</td></tr><tr><td><4</td><td>0.80 (0.62–1.03)</td><td>0.080</td><td>70.2</td><td>0.009</td></tr></table>	PFS					Number of patients					≥1000	0.88 (0.63–1.23)	0.447	92.8	<0.001	<1000	0.68 (0.54–0.86)	0.001	83.8	<0.001	Mean age					<64	0.70 (0.56–0.87)	0.002	89.4	<0.001	≥64	0.79 (0.49–1.27)	0.329	83.6	0.002	Gender (male, %)					>65%	0.92 (0.65–1.29)	0.623	82.5	0.003	<65%	0.66 (0.54–0.81)	<0.001	82.3	<0.001	Drug					Traditional chemotherapy	0.71 (0.56–0.91)	0.006	90.7	<0.001	Placebo	0.73 (0.61–0.89)	0.001	7.7	0.339	Treatment status					First line	0.70 (0.51–0.95)	0.024	90.9	<0.001	Second line	0.75 (0.58–0.95)	0.017	79.6	<0.001	Follow-up					≥36 months	0.60 (0.45–0.81)	0.001	86.2	<0.001	<36 months	0.88 (0.72–1.08)	0.228	78.5	0.001	Smoker					Never smoker	0.48 (0.33–0.70)	<0.001	0	0.832	Current/former smoker	–	–	–	–	Racial					Asian	0.62 (0.48–0.79)	<0.001	86.6	<0.001	Non-Asian	0.83 (0.63–1.08)	0.161	64.5	0.037	Disease status (IIIB or IV)					≥90%	0.66 (0.50–0.86)	0.002	87.4	<0.001	<90%	0.81 (0.62–1.06)	0.128	80.8	0.001	Pre-existent diseases					Adenocarcinoma	0.63 (0.42–0.93)	0.021	76	0.041	Non-adenocarcinoma	–	–	–	–	EGFR FISH					Positive	0.76 (0.22–2.65)	0.665	91.0	<0.001	Negative	1.29 (0.53–3.15)	0.579	90.9	<0.001	Jadad score					4	0.67 (0.50–0.88)	0.005	92.2	<0.001	<4	0.80 (0.62–1.03)	0.080	70.2	0.009	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Treatment with gefitinib had a clear effect on PFS and ORR, and it might contribute considerably to the OS. Furthermore, there was some evidence of benefit for gefitinib therapy among patients with adenocarcinoma. <i>Hinweis der FBMed:</i> • <i>Komparatoren unklar beschrieben bzw. stark zusammengefasst</i> • <i>Nicht alle Patienten waren stage IIIB oder IV (ca. 80%)</i>
PFS																																																																																																																																																																																											
Number of patients																																																																																																																																																																																											
≥1000	0.88 (0.63–1.23)	0.447	92.8	<0.001																																																																																																																																																																																							
<1000	0.68 (0.54–0.86)	0.001	83.8	<0.001																																																																																																																																																																																							
Mean age																																																																																																																																																																																											
<64	0.70 (0.56–0.87)	0.002	89.4	<0.001																																																																																																																																																																																							
≥64	0.79 (0.49–1.27)	0.329	83.6	0.002																																																																																																																																																																																							
Gender (male, %)																																																																																																																																																																																											
>65%	0.92 (0.65–1.29)	0.623	82.5	0.003																																																																																																																																																																																							
<65%	0.66 (0.54–0.81)	<0.001	82.3	<0.001																																																																																																																																																																																							
Drug																																																																																																																																																																																											
Traditional chemotherapy	0.71 (0.56–0.91)	0.006	90.7	<0.001																																																																																																																																																																																							
Placebo	0.73 (0.61–0.89)	0.001	7.7	0.339																																																																																																																																																																																							
Treatment status																																																																																																																																																																																											
First line	0.70 (0.51–0.95)	0.024	90.9	<0.001																																																																																																																																																																																							
Second line	0.75 (0.58–0.95)	0.017	79.6	<0.001																																																																																																																																																																																							
Follow-up																																																																																																																																																																																											
≥36 months	0.60 (0.45–0.81)	0.001	86.2	<0.001																																																																																																																																																																																							
<36 months	0.88 (0.72–1.08)	0.228	78.5	0.001																																																																																																																																																																																							
Smoker																																																																																																																																																																																											
Never smoker	0.48 (0.33–0.70)	<0.001	0	0.832																																																																																																																																																																																							
Current/former smoker	–	–	–	–																																																																																																																																																																																							
Racial																																																																																																																																																																																											
Asian	0.62 (0.48–0.79)	<0.001	86.6	<0.001																																																																																																																																																																																							
Non-Asian	0.83 (0.63–1.08)	0.161	64.5	0.037																																																																																																																																																																																							
Disease status (IIIB or IV)																																																																																																																																																																																											
≥90%	0.66 (0.50–0.86)	0.002	87.4	<0.001																																																																																																																																																																																							
<90%	0.81 (0.62–1.06)	0.128	80.8	0.001																																																																																																																																																																																							
Pre-existent diseases																																																																																																																																																																																											
Adenocarcinoma	0.63 (0.42–0.93)	0.021	76	0.041																																																																																																																																																																																							
Non-adenocarcinoma	–	–	–	–																																																																																																																																																																																							
EGFR FISH																																																																																																																																																																																											
Positive	0.76 (0.22–2.65)	0.665	91.0	<0.001																																																																																																																																																																																							
Negative	1.29 (0.53–3.15)	0.579	90.9	<0.001																																																																																																																																																																																							
Jadad score																																																																																																																																																																																											
4	0.67 (0.50–0.88)	0.005	92.2	<0.001																																																																																																																																																																																							
<4	0.80 (0.62–1.03)	0.080	70.2	0.009																																																																																																																																																																																							
Al-Saleh K, et al. 2012 [1]. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis	1. Fragestellung To compare the efficacy of pemetrexed with that of other treatments in advanced NSCLC 2. Methodik Population: advanced NSCLC Intervention: pemetrexed Komparator: other treatments or placebo Endpunkte: OS (survival outcome with a minimum follow up of 12 months) Suchzeitraum: completed in the fourth week of January 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5/Range 146 – 1725 Qualitätsbewertung der Studien: nur RCT, accordance with the Cochrane handbook guidelines and GRADE Heterogenitätsuntersuchungen: Cochran Q and the I^2																																																																																																																																																																																										

3. Ergebnisdarstellung

TABLE 1 Studies included in the meta-analysis

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

rs = Performance status.

OS:

- pemetrexed superior to other treatments: HR: 0.89; 95%; CI: 0.80 to 0.99
- first- or second-line therapy: HR 0.89 vs. 0.88; Figure 2
- non-squamous histology: HR 0.82; 95% CI: 0.73 to 0.91
- squamous histology: HR 1.19; 95% ci: 0.99 to 1.43

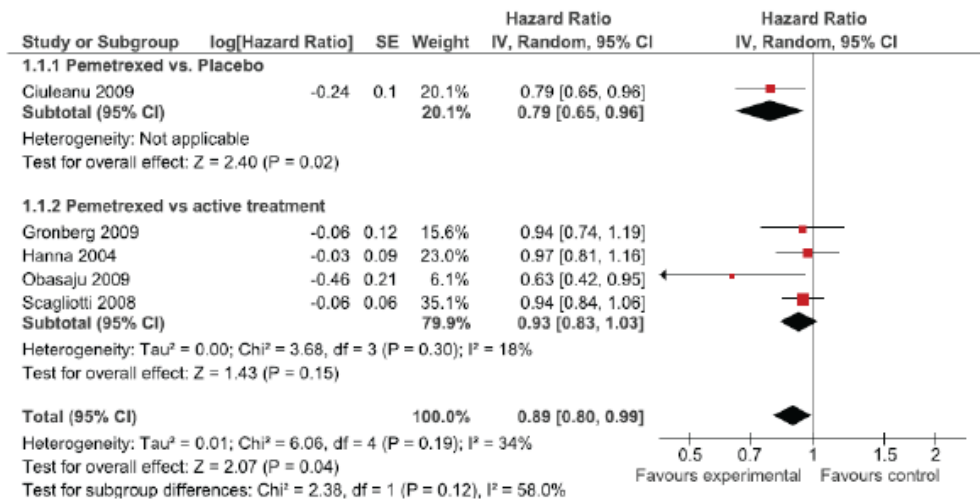


FIGURE 1 Overall effect of pemetrexed treatment.

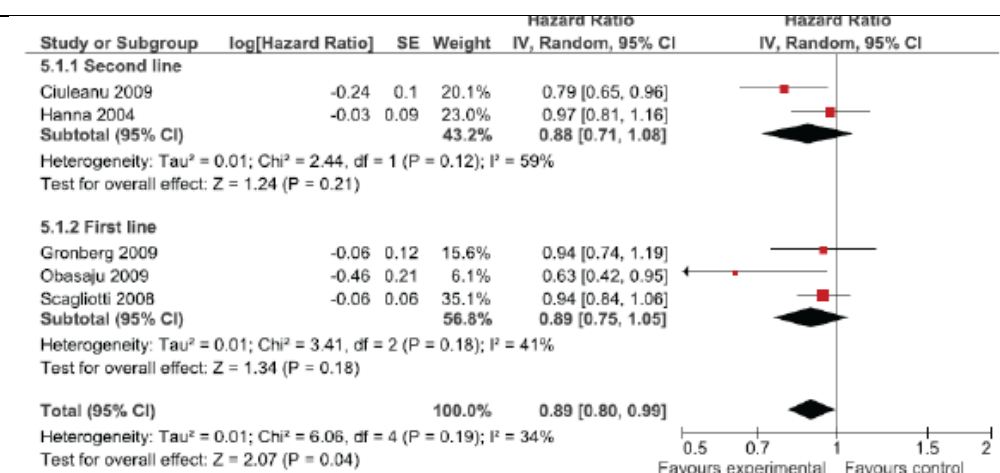


FIGURE 2 First-line compared with second-line pemetrexed.

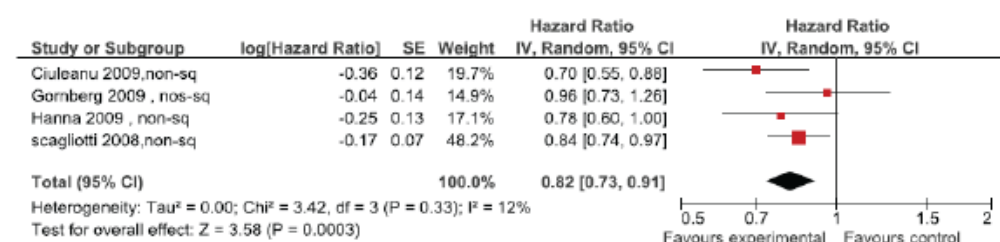


FIGURE 3 Pemetrexed in non-squamous histology.

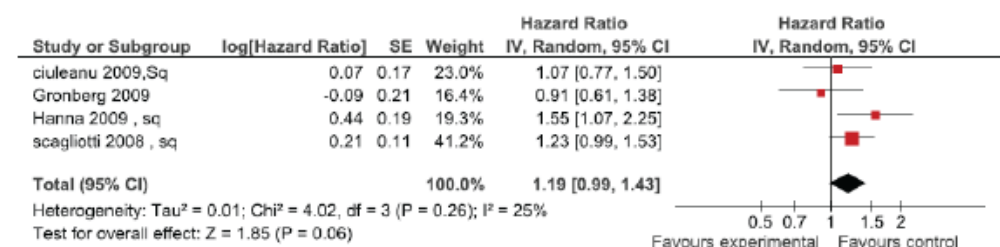


FIGURE 4 Pemetrexed in squamous histology.

Toxicity:

- fewer side effects for patients treated with pemetrexed: lower rate of hematologic toxicity, significantly less neutropenia observed [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
- more elevation of alanine aminotransferase (or: 11.68; 95 % CI: 0.64 to 212.19)
- no significant difference in the incidence of anemia for patients treated with pemetrexed (or: 1.36; 95% ci: 0.73 to 2.52)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Compared with other chemotherapy agents, pemetrexed is more effective for the treatment of NSCLC in patients with non-squamous histology.

Anmerkungen FB Med:

- PE has received honoraria and research funding from Eli Lilly and Company. The remaining authors have no financial conflicts of interest to

	<i>declare.</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Gao H et al., 2011 [17]. Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials	1. Fragestellung to assess the efficacy and safety of erlotinib in patients with advanced NSCLC																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	2. Methodik Population: advanced NSCLC Intervention: erlotinib alone or based combination therapy Komparator: other agent or based combination regimen Endpunkt: OS, PFS, ORR, toxicity Qualitätsbewertung der Primärstudien: nach Moher D, et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. Control Clin Trials 1995; 16:62–73. Suchzeitraum: 1997 bis 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14/7 974																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	3. Ergebnisdarstellung Validity assessment: no significant difference among the trials, results not considered in this pooled analysis																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	Table 1 Characteristics of the fourteen trials included in this pooled analysis																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	<table><tr><th>Author</th><th>Year</th><th>Publication form</th><th>Patients</th><th>Chemo/target therapy regimen</th><th>Sex (male, %)</th><th>PS 0–1 (%)</th><th>Age</th><th>Stage III/IV (%)</th><th>Adeno-carcinoma (%)</th><th>Smoking history (%)</th></tr><tr><td rowspan="2">Gatzemeier et al. [18]</td><td rowspan="2">2007</td><td rowspan="2">Full text</td><td>586</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral + gemcitabine 1250 mg/m², days 1,8 + cisplatin 80 mg/m², day 1, 6 cycles</td><td>78.0</td><td>99.8</td><td>60.0</td><td>99.6</td><td>38.0</td><td>–</td></tr><tr><td>586</td><td>Placebo + gemcitabine 1250 mg/m², days 1,8 + cisplatin 80 mg/m², day 1, 6 cycles</td><td>75.0</td><td>99.8</td><td>59.1</td><td>99.8</td><td>38.0</td><td>–</td></tr><tr><td rowspan="2">Herbst et al. [19]</td><td rowspan="2">2005</td><td rowspan="2">Full text</td><td>539</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral + carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m², day 1, 6 cycles</td><td>61.6</td><td>100</td><td>62.7</td><td>100</td><td>59.9</td><td>86.6</td></tr><tr><td>540</td><td>Placebo + carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m², day 1, 6 cycles</td><td>59.7</td><td>99.8</td><td>62.6</td><td>100</td><td>61.4</td><td>91.8</td></tr><tr><td>Lee et al. [20]</td><td>2010</td><td>Abstract</td><td>350</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral</td><td>61.0</td><td>16</td><td>77.4</td><td>100</td><td>38</td><td>95.0</td></tr><tr><td rowspan="2">Lilenbaum et al. [21]</td><td rowspan="2">2008</td><td rowspan="2">Full text</td><td>320</td><td>Placebo</td><td>61.0</td><td>16</td><td>77.2</td><td>100</td><td>38</td><td>94.0</td></tr><tr><td>52</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral</td><td>44.0</td><td>0</td><td>51.0</td><td>100</td><td>50.0</td><td>88.0</td></tr><tr><td rowspan="2">Reck et al. [22]</td><td rowspan="2">2010</td><td rowspan="2">Abstract</td><td>51</td><td>Carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m², day 1, 6 cycles</td><td>55.0</td><td>0</td><td>52.0</td><td>100</td><td>63.0</td><td>92.0</td></tr><tr><td>144</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral</td><td>65.0</td><td>100</td><td>75.5</td><td>100</td><td>50.0</td><td>82.0</td></tr><tr><td rowspan="2">Cappuzzo et al. [23]</td><td rowspan="2">2010</td><td rowspan="2">Full text</td><td>140</td><td>Carboplatin AUC 5, day 1 + vinorelbine 25 mg/m², days 1,8, 6 cycles</td><td>71.0</td><td>100</td><td>76.1</td><td>99.0</td><td>49.0</td><td>86.0</td></tr><tr><td>438</td><td>After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral</td><td>73.0</td><td>31.0</td><td>60.0</td><td>100</td><td>47.0</td><td>82.0</td></tr><tr><td rowspan="2">Miller et al. [11]</td><td rowspan="2">2009</td><td rowspan="2">Abstract</td><td>451</td><td>After CT, placebo</td><td>75.0</td><td>32.0</td><td>60.0</td><td>100</td><td>44.0</td><td>83.0</td></tr><tr><td>370</td><td>After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3weeks</td><td>52.2</td><td>100</td><td>64.0</td><td>100</td><td>81.3</td><td>83.5</td></tr><tr><td rowspan="2">Mok et al. [24]</td><td rowspan="2">2010</td><td rowspan="2">Full text</td><td>373</td><td>After CT, placebo + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks</td><td>52.3</td><td>99.7</td><td>64.0</td><td>100</td><td>82.5</td><td>82.3</td></tr><tr><td>76</td><td>Erlotinib 150 mg/day, days 15–28 + gemcitabine 1250 mg /m², days 1, 8 + cisplatin 75 mg/m² (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles</td><td>71.0</td><td>100</td><td>57.0</td><td>100</td><td>67.0</td><td>68.0</td></tr><tr><td rowspan="2">Perol et al. [25]</td><td rowspan="2">2010</td><td rowspan="2">Abstract</td><td>78</td><td>Placebo + gemcitabine 1250 mg/m², days 1,8 + cisplatin 75 mg/m² (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles</td><td>69.0</td><td>100</td><td>57.5</td><td>100</td><td>67.0</td><td>64.0</td></tr><tr><td>155</td><td>After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral</td><td>73</td><td>100</td><td>56.4</td><td>100</td><td>63</td><td>–</td></tr><tr><td rowspan="2">Shepherd et al. [26]</td><td rowspan="2">2005</td><td rowspan="2">Full text</td><td>155</td><td>After CT, observation</td><td>73</td><td>100</td><td>59.8</td><td>100</td><td>67</td><td>–</td></tr><tr><td>488</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral</td><td>64.5</td><td>91.4</td><td>62.0</td><td>100</td><td>50.4</td><td>73.4</td></tr><tr><td rowspan="2">Herbst et al. [27]</td><td rowspan="2">2007</td><td rowspan="2">Full text</td><td>243</td><td>Placebo</td><td>65.8</td><td>91.4</td><td>59.0</td><td>100</td><td>49.0</td><td>77.0</td></tr><tr><td>39</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks</td><td>43.6</td><td>100</td><td>68.0</td><td>100</td><td>82.1</td><td>84.6</td></tr><tr><td rowspan="2">Vamvakas et al. [28]</td><td rowspan="2">2010</td><td rowspan="2">Abstract</td><td>40</td><td>Paclitaxel 75 mg/m², day 1/ pemetrexed 500 mg/m², day 1 + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks</td><td>57.5</td><td>100</td><td>63.5</td><td>100</td><td>75.0</td><td>90.0</td></tr><tr><td>166</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral</td><td>81.3</td><td>79.2</td><td>65</td><td>100</td><td>53.6</td><td>–</td></tr><tr><td rowspan="2">Natale et al. [29]</td><td rowspan="2">2011</td><td rowspan="2">Full text</td><td>166</td><td>MTA 500 mg/m², d1, q3wks</td><td>82.5</td><td>81.3</td><td>66</td><td>100</td><td>56.6</td><td>–</td></tr><tr><td>617</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral</td><td>64.0</td><td>88.0</td><td>61.0</td><td>100</td><td>57.0</td><td>76.0</td></tr><tr><td rowspan="2">Boyer et al. [30]</td><td rowspan="2">2010</td><td rowspan="2">Abstract</td><td>623</td><td>Vandetanib 300 mg/day, per oral (a targeted drug)</td><td>61.0</td><td>99.0</td><td>60.0</td><td>100</td><td>63.0</td><td>79.0</td></tr><tr><td>94</td><td>Erlotinib 150 mg/day, per oral</td><td>59.6</td><td>96.8</td><td>67.0</td><td>100</td><td>64.9</td><td>78.7</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>94</td><td>PF299804 45 mg/day, per oral</td><td>58.5</td><td>81.9</td><td>69.0</td><td>100</td><td>66.0</td><td>79.8</td></tr></table>	Author	Year	Publication form	Patients	Chemo/target therapy regimen	Sex (male, %)	PS 0–1 (%)	Age	Stage III/IV (%)	Adeno-carcinoma (%)	Smoking history (%)	Gatzemeier et al. [18]	2007	Full text	586	Erlotinib 150 mg/day, per oral + gemcitabine 1250 mg/m ² , days 1,8 + cisplatin 80 mg/m ² , day 1, 6 cycles	78.0	99.8	60.0	99.6	38.0	–	586	Placebo + gemcitabine 1250 mg/m ² , days 1,8 + cisplatin 80 mg/m ² , day 1, 6 cycles	75.0	99.8	59.1	99.8	38.0	–	Herbst et al. [19]	2005	Full text	539	Erlotinib 150 mg/day, per oral + carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m ² , day 1, 6 cycles	61.6	100	62.7	100	59.9	86.6	540	Placebo + carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m ² , day 1, 6 cycles	59.7	99.8	62.6	100	61.4	91.8	Lee et al. [20]	2010	Abstract	350	Erlotinib 150 mg/day, per oral	61.0	16	77.4	100	38	95.0	Lilenbaum et al. [21]	2008	Full text	320	Placebo	61.0	16	77.2	100	38	94.0	52	Erlotinib 150 mg/day, per oral	44.0	0	51.0	100	50.0	88.0	Reck et al. [22]	2010	Abstract	51	Carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m ² , day 1, 6 cycles	55.0	0	52.0	100	63.0	92.0	144	Erlotinib 150 mg/day, per oral	65.0	100	75.5	100	50.0	82.0	Cappuzzo et al. [23]	2010	Full text	140	Carboplatin AUC 5, day 1 + vinorelbine 25 mg/m ² , days 1,8, 6 cycles	71.0	100	76.1	99.0	49.0	86.0	438	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73.0	31.0	60.0	100	47.0	82.0	Miller et al. [11]	2009	Abstract	451	After CT, placebo	75.0	32.0	60.0	100	44.0	83.0	370	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3weeks	52.2	100	64.0	100	81.3	83.5	Mok et al. [24]	2010	Full text	373	After CT, placebo + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	52.3	99.7	64.0	100	82.5	82.3	76	Erlotinib 150 mg/day, days 15–28 + gemcitabine 1250 mg /m ² , days 1, 8 + cisplatin 75 mg/m ² (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles	71.0	100	57.0	100	67.0	68.0	Perol et al. [25]	2010	Abstract	78	Placebo + gemcitabine 1250 mg/m ² , days 1,8 + cisplatin 75 mg/m ² (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles	69.0	100	57.5	100	67.0	64.0	155	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73	100	56.4	100	63	–	Shepherd et al. [26]	2005	Full text	155	After CT, observation	73	100	59.8	100	67	–	488	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.5	91.4	62.0	100	50.4	73.4	Herbst et al. [27]	2007	Full text	243	Placebo	65.8	91.4	59.0	100	49.0	77.0	39	Erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	43.6	100	68.0	100	82.1	84.6	Vamvakas et al. [28]	2010	Abstract	40	Paclitaxel 75 mg/m ² , day 1/ pemetrexed 500 mg/m ² , day 1 + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	57.5	100	63.5	100	75.0	90.0	166	Erlotinib 150 mg/day, per oral	81.3	79.2	65	100	53.6	–	Natale et al. [29]	2011	Full text	166	MTA 500 mg/m ² , d1, q3wks	82.5	81.3	66	100	56.6	–	617	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.0	88.0	61.0	100	57.0	76.0	Boyer et al. [30]	2010	Abstract	623	Vandetanib 300 mg/day, per oral (a targeted drug)	61.0	99.0	60.0	100	63.0	79.0	94	Erlotinib 150 mg/day, per oral	59.6	96.8	67.0	100	64.9	78.7				94	PF299804 45 mg/day, per oral	58.5	81.9	69.0	100	66.0
Author	Year	Publication form	Patients	Chemo/target therapy regimen	Sex (male, %)	PS 0–1 (%)	Age	Stage III/IV (%)	Adeno-carcinoma (%)	Smoking history (%)																																																																																																																																																																																																																																																																														
Gatzemeier et al. [18]	2007	Full text	586	Erlotinib 150 mg/day, per oral + gemcitabine 1250 mg/m ² , days 1,8 + cisplatin 80 mg/m ² , day 1, 6 cycles	78.0	99.8	60.0	99.6	38.0	–																																																																																																																																																																																																																																																																														
			586	Placebo + gemcitabine 1250 mg/m ² , days 1,8 + cisplatin 80 mg/m ² , day 1, 6 cycles	75.0	99.8	59.1	99.8	38.0	–																																																																																																																																																																																																																																																																														
Herbst et al. [19]	2005	Full text	539	Erlotinib 150 mg/day, per oral + carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m ² , day 1, 6 cycles	61.6	100	62.7	100	59.9	86.6																																																																																																																																																																																																																																																																														
			540	Placebo + carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m ² , day 1, 6 cycles	59.7	99.8	62.6	100	61.4	91.8																																																																																																																																																																																																																																																																														
Lee et al. [20]	2010	Abstract	350	Erlotinib 150 mg/day, per oral	61.0	16	77.4	100	38	95.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
Lilenbaum et al. [21]	2008	Full text	320	Placebo	61.0	16	77.2	100	38	94.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
			52	Erlotinib 150 mg/day, per oral	44.0	0	51.0	100	50.0	88.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
Reck et al. [22]	2010	Abstract	51	Carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m ² , day 1, 6 cycles	55.0	0	52.0	100	63.0	92.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
			144	Erlotinib 150 mg/day, per oral	65.0	100	75.5	100	50.0	82.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
Cappuzzo et al. [23]	2010	Full text	140	Carboplatin AUC 5, day 1 + vinorelbine 25 mg/m ² , days 1,8, 6 cycles	71.0	100	76.1	99.0	49.0	86.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
			438	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73.0	31.0	60.0	100	47.0	82.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
Miller et al. [11]	2009	Abstract	451	After CT, placebo	75.0	32.0	60.0	100	44.0	83.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
			370	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3weeks	52.2	100	64.0	100	81.3	83.5																																																																																																																																																																																																																																																																														
Mok et al. [24]	2010	Full text	373	After CT, placebo + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	52.3	99.7	64.0	100	82.5	82.3																																																																																																																																																																																																																																																																														
			76	Erlotinib 150 mg/day, days 15–28 + gemcitabine 1250 mg /m ² , days 1, 8 + cisplatin 75 mg/m ² (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles	71.0	100	57.0	100	67.0	68.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
Perol et al. [25]	2010	Abstract	78	Placebo + gemcitabine 1250 mg/m ² , days 1,8 + cisplatin 75 mg/m ² (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles	69.0	100	57.5	100	67.0	64.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
			155	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73	100	56.4	100	63	–																																																																																																																																																																																																																																																																														
Shepherd et al. [26]	2005	Full text	155	After CT, observation	73	100	59.8	100	67	–																																																																																																																																																																																																																																																																														
			488	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.5	91.4	62.0	100	50.4	73.4																																																																																																																																																																																																																																																																														
Herbst et al. [27]	2007	Full text	243	Placebo	65.8	91.4	59.0	100	49.0	77.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
			39	Erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	43.6	100	68.0	100	82.1	84.6																																																																																																																																																																																																																																																																														
Vamvakas et al. [28]	2010	Abstract	40	Paclitaxel 75 mg/m ² , day 1/ pemetrexed 500 mg/m ² , day 1 + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	57.5	100	63.5	100	75.0	90.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
			166	Erlotinib 150 mg/day, per oral	81.3	79.2	65	100	53.6	–																																																																																																																																																																																																																																																																														
Natale et al. [29]	2011	Full text	166	MTA 500 mg/m ² , d1, q3wks	82.5	81.3	66	100	56.6	–																																																																																																																																																																																																																																																																														
			617	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.0	88.0	61.0	100	57.0	76.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
Boyer et al. [30]	2010	Abstract	623	Vandetanib 300 mg/day, per oral (a targeted drug)	61.0	99.0	60.0	100	63.0	79.0																																																																																																																																																																																																																																																																														
			94	Erlotinib 150 mg/day, per oral	59.6	96.8	67.0	100	64.9	78.7																																																																																																																																																																																																																																																																														
			94	PF299804 45 mg/day, per oral	58.5	81.9	69.0	100	66.0	79.8																																																																																																																																																																																																																																																																														
All trials were randomized controlled phase III trials except for Lilenbaum et al. [21], Mok et al. [24], and Herbst et al. [27] trials, which were designed as randomized controlled phase II trials. AUC, area under the serum concentration–time curve; CT, chemotherapy; PS, performance status.																																																																																																																																																																																																																																																																																								
First-line therapy																																																																																																																																																																																																																																																																																								

	Overall survival (4 trials): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens, Significant heterogeneity • The subgroup analysis showed a similar OS compared with placebo (HR: 1.02; 95% CI: 0.92–1.13; P=0.73) • a <u>decreased</u> OS compared with chemotherapy (HR: 1.39; 95% CI: 0.99–1.94; P=0.05) PFS (3 trials): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens, significant heterogeneity • The pooled estimate showed a similar PFS when compared with placebo (HR: 0.93; 95% CI: 0.85–1.01; P=0.09) • a <u>decreased</u> PFS compared with chemotherapy (HR: 1.55; 95% CI: 1.24–1.93; P<0.01) • but a prolonged PFS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.71; 95% CI: 0.60–0.83; P<0.01). Second/third-line therapy Overall survival (3 trials): similar OS for erlotinib-based regimens, significant heterogeneity • subgroup analysis showed a prolonged OS compared with placebo (HR: 0.70; 95% CI: 0.58–0.84; P<0.01), similar OS compared with chemotherapy PFS (3 trials): pooled estimate showed a similar PFS for erlotinib-based regimens, significant heterogeneity • subgroup analysis showed a prolonged PFS compared with placebo (HR: 0.61; 95% CI: 0.51–0.73; P<0.01), similar PFS compared with chemotherapy Toxicity: • 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), • anemia (OR: 1.39; 95% CI: 1.06–1.82; P=0.02) • all significantly prominent in the erlotinib-based regimens
	4. Anmerkungen/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. <i>Anmerkungen der FB Med:</i> • <i>Publicationbias untersucht und als unwahrscheinlich bewertet</i> • <i>3 Phase II Studien eingeschlossen</i> • <i>„There are no conflicts of interest”</i>

He X et al., 2015 [28]. Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials	1. Fragestellung The aim was to conduct a meta-analysis to compare the efficacy and safety of docetaxel and pemetrexed or docetaxel and vinca alkaloid for non-small-cell lung cancer. 2. Methodik Population: advanced NSCLC patients Intervention/Komparator: docetaxel vs. pemetrexed bzw. docetaxel vs. vinca alkaloid Endpunkte: overall survival, progression-free survival, and overall response rate with 95% confidence intervals and major grade 3/4 toxicity Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to January 24, 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 trials involving 2,080 patients There were 1,048 and 1,032 patients randomized to docetaxel and to other anti-NSCLC drug arms, respectively. Of the included studies, three studies compared docetaxel and pemetrexed, two studies compared docetaxel and vinorelbine and two studies compared docetaxel and vinorelbine analogs (vinflunine or vindesine). Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scoring system was used. I² for heterogeneity. 3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien</u>: Overall, two trials scored 4, while the others scored 3. Overall survival: • We performed subgroup analysis in first-line and second-line, respectively, in order to distinguish the efficacy of the different lines of treatment. Five trials provided HR results of overall survival (OS) → No significant difference was found in the pooled HR for OS between docetaxel and pemetrexed as both first-line and second-line treatment. • Results were similar in the comparison of docetaxel with vinca alkaloid. PFS: • No statistically significant difference between docetaxel and pemetrexed as both first-line and second-line treatment. • In terms of docetaxel with vinca alkaloid as first-line treatment, there was a significant statistical difference in PFS (HR 0.63, 95% CI: 0.45–0.82, P=0.001), but not for second-line treatment.

	ORR: • There were no ORR data available for the comparison between docetaxel and pemetrexed as first-line treatment. • No significant statistical difference in ORR was detected in docetaxel versus pemetrexed as second-line treatment • In terms of first-line treatment, compared with vinca alkaloid, docetaxel was associated with significant improvement of ORR (OR 1.98, 95% CI: 1.33–2.95, P=0.0008). • In addition, there was a similar result for ORR between docetaxel and vinca alkaloid as second-line treatment Grade 3/4 hematological and non-hematological toxicity • Compared with pemetrexed, docetaxel led to higher neutropenia and febrile neutropenia (P=0.05), but there was no difference in non-hematological toxicity. • Docetaxel led to a lower rate of anemia as first-line treatment (P=0.05). • Moreover, docetaxel caused less grade 3/4 hematological and non-hematological toxicity compared with vinca alkaloid 4. Fazit der Autoren: <i>In terms of the effectiveness and safety on patients with advanced NSCLC in first-line therapy, docetaxel leads to a better result than vinca alkaloid. Docetaxel also causes lower toxicity in second-line therapy compared with vinca alkaloid. However, the differences in efficacy and safety between docetaxel and pemetrexed are not obvious. Therefore, further clinical study with more details, such as sex, age, histology, and so on, should be considered for illustrating the differences between these two drugs.</i>
Li G et al., 2016 [33]. The Efficacy of Single-Agent Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Biologically Selected Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials	1. Fragestellung To determine the efficacy of first-generation single-agent epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with known EGFR mutation status 2. Methodik Population: advanced non-small-cell lung cancer patients with known EGFR mutation status (defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)) Intervention: firstgeneration single-agent EGFR-TKI therapy (erlotinib or gefitinib) Komparator: standard chemotherapy Endpunkte: PFS (primary endpoint) and/or overall survival (OS)

	Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to April 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs enrolling 2,016 patients with wild-type EGFR tumors and 1,034 patients with mutant EGFR tumors. Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers 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, and outcome assessment, and (4) intention-to-treat analysis. Each criterion was rated as 'yes', 'no', or 'unclear'.
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> All included trials were open-labeled. Random sequence generation and allocation concealment were performed adequately in most of the trials. None was blinded. • For EGFR mutant patients, single-agent EGFR-TKI therapy improved progression-free survival (PFS) over chemotherapy: the summary hazard ratios (HRs) were 0.41 ($p < 0.001$) for the first-line setting and 0.46 ($p = 0.02$) for the second-/thirdline setting. • For those EGFR wild-type patients, single-agent EGFR-TKI therapy did not do as well as chemotherapy in the first-line setting ($HR = 1.65$, $p = 0.03$) and in the second-/third-line setting ($HR = 1.27$, $p = 0.006$). • No statistically significant difference was observed in terms of overall survival (OS). • Using platinum-based doublet chemotherapy as a common comparator, indirect comparison showed the superior efficacy of single-agent EGFR-TKI therapy over EGFR-TKIs added to chemotherapy in PFS [$HR = 1.35$ (1.03, 1.77), $p = 0.03$]. • A marginal trend towards the same direction was found in the OS analysis [$HR = 1.16$ (0.99, 1.35), $p = 0.06$]. • For those EGFR wild-type tumors, single-agent EGFR-TKI therapy was inferior to EGFR-TKIs added to chemotherapy in PFS [$HR = 0.38$ (0.33, 0.44), $p < 0.001$] and OS [$HR = 0.83$ (0.71, 0.97), $p = 0.02$].
	4. Fazit der Autoren: <i>Despite these limitations, our pooled analysis contributes to a better understanding of the efficacy of singleagent EGFR-TKI therapy in patients with known EGFR mutation status. We found that for these EGFR mutant patients, single-agent EGFR-TKI therapy prolonged PFS over chemotherapy. However, single-agent EGFR-TKI therapy was inferior to chemotherapy in PFS for those EGFR wild-type patients. Single-agent EGFR-TKI therapy could improve PFS over the combination of EGFR-TKIs and chemotherapy in these EGFR mutant patients. However, EGFR-TKIs combined with chemotherapy could provide additive PFS and OS benefit over single-agent EGFR-TKI therapy in those EGFR wild-type patients.</i>

Petrelli Fet al., 2015 [46]. Efficacy of fourth-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis of published studies	1. Fragestellung to provide a pooled analysis of published studies on the efficacy of treatments in patients who have had at least three unsuccessful lines of therapy. 2. Methodik Population: patients with advanced/metastatic NSCLC Intervention/Komparator: fourth-line chemotherapy or biological agents Endpunkte: • <u>Primäre Endpunkte:</u> response rate (RR) and complete response rate (DCR) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PFS, OS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to 11 January 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Overall, 14 studies (673 patients), which were almost entirely published by Asian institutions, were eligible for this pooled analysis. Qualitätsbewertung der Studien: k.A → <u>Hinweis FBMed</u>: 3 Phase 2 Studien, der Rest der Studien (N=12) mit retrospektivem Design. I² für Heterogenität 3. Ergebnisdarstellung <u>Hinweis</u>: Pooled analysis of a retrospective series of small unrandomized trials without a comparator arm; thus, a hypothetical survival benefit versus BSC cannot be shown RR and DCR • Thirteen trials were available for the RR analysis: The pooled overall RR was 13.6% (95% CI 10–18.3). Heterogeneity was moderate (I²=42.6, P=0.058), and so a random-effect model was used. After excluding the study by Massarelli and colleagues, which used older agents (it included patients treated in European countries between 1993 and 2000), the final results were unchanged. • Thirteen trials were available for the DCR analysis. The pooled overall DCR was 47.3% (95% CI 38–56.9). Heterogeneity was high (I² =77.7, P< 0.0001), and so a random-effect model was used. Median PFS and OS • Eight studies presented the median PFS rate with respective 95% CIs. The pooled median PFS for these studies was 3.34 months (95% CI 2.42–4.27). Heterogeneity was high (I²= 72.2, P < 0.0001), and so a random-effect model was used.

	- Only seven trials reported a median OS rate that was useful for calculating pooled OS. The pooled median OS for these studies was 10.5 months (95% CI 9.57–11.52). Heterogeneity was low ($I^2 = 0$, $P = 0.62$), and so a fixed-effect model was used. 4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, for NSCLC patients failing three or more lines of therapy, fourth-line treatment could be offered in select cases to good PS patients according to previous treatment exposure, patient wishes and physician choice. The present pooled analysis suggests that in this subgroup of patients, the activity of fourth-line agents is comparable with that of second-line and third-line trials. What the preferable agent is and whether these data can be generalized to Western countries cannot, however, be shown.</i> 5. Hinweise durch FBMed: - There are limited literature data on current treatment beyond first-line and second-line therapies for NSCLC - Almost totally Asian patients with intrinsically different outcomes and benefits from chemotherapy and biological agents.
Sheng J et al., 2015 [55]. The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With Chemotherapy for Patients With advanced Nonsmall Cell Lung Cancer	1. Fragestellung 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. 2. Methodik Population: patients with advanced NSCLC Intervention: standard chemotherapy plus EGFR-mAbs, Komparator: chemotherapy alone Endpunkte: OS, progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or toxicity Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 phase II/III RCTs which involved a total of 8358 participants Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration guidelines. I^2 for heterogeneity 3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> In general, no high risk of bias was detected

	OS: • In general, the median OS of patients treated with EGFRmAbs plus chemotherapy was superior to those treated with chemotherapy alone (HR was 0.91, 95% confidence interval [CI]: 0.86–0.97, P=0.006). • Seven studies provided the detailed analysis in chemotherapy-naïve patients. The median OS were 8.3 to 12.0 months for the combination group, compared with 7.3 to 11.5 months among the chemotherapy alone group in first-line setting. The pooled HR for OS was 0.88 (95% CI: 0.82–0.95, P=0.0006) in favor of the addition of EGFR-mAbs to the first-line standard chemotherapy. However, it failed to provide additional survival benefit in second-line setting. • the addition of EGFR-mAbs to chemotherapy produced a significant OS improvement for patients with squamous cancer (HR 0.83, 95% CI: 0.74–0.93, P=0.001). The risk of death was decreased 17% by combination with EGFR-mAbs. Similarly, there were 3 studies provided the result of the adenocarcinoma subgroup. However, this group population only got slightly survival improvement from the addition of EGFR-mAbs and the pooled HR → no statistically significant difference PFS, ORR, DCR, and Serious Adverse Effects: • the risk of disease progression was slightly but significantly decreased by 7% compared with the control group (pooled HR was 0.93, 95% CI: 0.87–0.98, P=0.01). Meanwhile, the addition of EGFR-mAbs to chemotherapy also significantly improved the ORR (pooled OR was 1.28, 95% CI: 1.12–1.47, P=0.0003) and DCR (pooled OR was 1.17, 95% CI: 1.01–1.36, P=0.04). • Serious adverse effects for patients receiving chemotherapy plus EGFRmAbs were mainly acne-like rash (weighted rate: 10.39% vs 0.18%; OR 41.00, 95% CI: 18.25–92.08, P<0.0001), infusion related reactions (weighted rate: 4.56% vs 0.81%; OR 4.83, 95% CI: 1.94–12.01, P=0.0007) and diarrhea (weighted rate: 4.03% vs 1.86%; OR 2.17, 95% CI: 1.33–3.52, P=0.002). • Besides, the risk for some Grade 3 toxicities, such as leukopenia, febrile neutropenia, and thromboembolic events also slightly increased by the addition of EGFR-mAbs, compared with chemotherapy alone. • The combination regimens did not significantly increase the incidence of neutropenia, anemia, or fatigue. 4. Fazit der Autoren: <i>The addition of EGFR-mAbs to chemotherapy could provide superior clinical benefit to patients with advanced NSCLC, especially those harboring squamous cancer and in first-line setting. 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.</i>

Leitlinien

NCCN 2016 [38]. Non-Small Cell Lung Cancer (Vers. 4.2016)	1. Fragestellung Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC 2. Methodik Update der LL von 2014. Literatursuche: in PubMed zwischen 06/2013 und 06/2014 Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel. 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. 3. Empfehlungen (siehe Anhang)						
Masters GA et al., 2015 [36]. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update	1. Fragestellung To provide evidence-based recommendations to update the American Society of Clinical Oncology guideline on systemic therapy for stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC). 2. Methodik Update der LL von 2009 An Update Committee of the American Society of Clinical Oncology NSCLC Expert Panel based recommendation on a systematic review of randomized controlled trials from January 2007 to February 2014. LoE <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #e1f5fe;"> <th style="text-align: left;">Rating</th><th style="text-align: left;">Definition</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #e1f5fe;">High</td><td>High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either</td></tr> <tr> <td style="background-color: #e1f5fe;">Intermediate</td><td>Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude</td></tr> </tbody> </table>	Rating	Definition	High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either	Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude
Rating	Definition						
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either						
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude						

Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance

GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of

Rating for Strength of	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b)
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed

Weitere Informationen zur Leitlinienmethodik:

<http://www.instituteforquality.org/guideline-development-process>

3. Empfehlungen

First-Line Treatment for Patients:

- Without an EGFR-sensitizing mutation or ALK gene rearrangement and performance status (PS) 0 to 1 (or appropriate PS 2): a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended. Platinum-based doublets are preferred, along with early concurrent palliative care and symptom management. Based on tumor histology (ie, squamous v nonsquamous), there are some variations (*evidence quality: high; strength of recommendation: strong*).

- Adding bevacizumab to carboplatin plus paclitaxel is recommended if there are no contraindications (*evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate*).
- With PS 2: combination or single-agent chemotherapy or palliative care alone may be used (*chemotherapy: evidence quality: intermediate; strength of recommendation: weak; palliative care: evidence quality: intermediate; strength of recommendation: strong*).
- With sensitizing EGFR mutations: afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended (*evidence quality: high; strength of recommendation: strong for each*).
- With ALK gene rearrangements: crizotinib is recommended (*evidence quality: high; strength of recommendation*).
- With ROS1 rearrangement: crizotinib is recommended (*type: informal consensus; evidence quality: low; strength of recommendation: weak*).
Clinical interpretation: Because no data were found in the systematic review to inform this clinical question, the Update Committee chose to make an informal consensus recommendation. The Update Committee relied on clinical experience, training, and judgment to formulate this recommendation, given that there were no conclusive data regarding this question. A study was published after the close of the date parameters for the systematic review that included 50 patients from a second-line crizotinib trial who had ROS1 rearrangements. The objective response rate was 72% (95% CI, 58 to 84), and there were three complete responses and 33 partial responses. Median duration of response was 17.6 months (95% CI, 14.5 to not reached). Median PFS was 19.2 months (95% CI, 14.4 to not reached). The authors state that “the safety profile of crizotinib was similar to that seen in patients with ALK-rearranged NSCLC.”^{78(p1)} Although these results are from an early trial, they are impressive. (→ Quelle der Studie: Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371:1963-1971, 2014)
- With large-cell neuroendocrine carcinoma: platinum plus etoposide or the same treatment as other patients with nonsquamous carcinoma may be administered (*type: informal consensus; evidence quality: low; strength of recommendation: weak*).
- First-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients with nonresponsive stable disease (no change).
- With stable disease or response after four cycles of a first-line pemetrexed-containing regimen: pemetrexed continuation maintenance may be used; if initial regimen does not contain pemetrexed, an alternative chemotherapy (switch) may be used, or a break from chemotherapy may be recommended until disease progression (*addition of pemetrexed: evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate*).

Second-Line Treatment for Patients:

- With nonsquamous cell carcinoma (NSCC): docetaxel, erlotinib, gefitinib, or

	pemetrexed are acceptable (<i>evidence quality: high; strength of recommendation: strong</i>). • With SCC: docetaxel, erlotinib, or gefitinib are acceptable (<i>evidence quality: high; strength of recommendation: strong</i>). • With sensitizing EGFR mutations who did not respond to a first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI): combination cytotoxic chemotherapy is recommended for those with NSCC, as listed in under first-line treatment (<i>type: informal consensus; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: strong</i>). • With sensitizing EGFR mutations who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression after an initial response: may be switched to chemotherapy or another EGFR TKI as second-line therapy (<i>type: informal consensus; evidence quality: low; strength of recommendation: weak</i>). • With ALK rearrangement and progression after first-line crizotinib: chemotherapy or ceritinib may be offered (<i>chemotherapy: evidence quality: high; strength of recommendation: strong; ceritinib: evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate</i>). Third-Line Treatment for Patients: • Who have not received erlotinib or gefitinib and have PS 0 to 3: erlotinib may be recommended. • Data are insufficient to recommend routine third-line cytotoxic drugs.
Australian Government, Cancer Council Australia. 2015 [4]. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer	Fragestellung 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 2012

LoE (nur die hier benötigten):

I: A systematic review of level II studies

II: A randomised controlled trial

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 IV inoperable

Chemotherapy

Evidence summary

LoE

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.

I

Recommendation

Grade

Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC.

A

Practice point(s)

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.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995;311(7010):899-909

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010 May 12;(5):CD007309		
Evidence summary		LoE
First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin.	I	
There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy.	I	
Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy.	I	
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.	B	
Practice point(s)		
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.		
Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2004 Oct 1;22(19):3860-7		
Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans 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 Jun 6;99(11):847-57		
Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2007 Sep;57(3):348-58		
Evidence summary		LoE
3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy.	I	
No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another.	I	
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.	II	
In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology.	II	
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.	B	
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.	A	
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.	B	
Practice point(s)		

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. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. J Thorac Oncol 2007 Sep;2(9):845-53 Gao G, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2009 Sep;65(3):339-44 Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. Oncologist 2009 May;14(5):497-510 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008 Jul 20;26(21):3543-51	
Evidence summary	LoE
3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy.	I
3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care.	I
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.	A
Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine.	A
Hotta K, et al. 2004	
Baggstrom MQ, et al. 2007	
Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct 17;(4):CD004569	
Evidence summary	LoE
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival.	I
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities.	I
Recommendation	Grade
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity.	A
Delbaldo C, et al. 2007	
Baggstrom MQ, et al. 2007	
Evidence summary	LoE
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy.	I
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopenia than non-platinum combination therapy.	I
Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added	I

	toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations. Recommendation Grade Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. A D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2005 May 1;23(13):2926-36 Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. Lung Cancer 2008 Jan;59(1):1-11 Li C, Sun Y, Pan Y, Wang Q, Yang S, Chen H. Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. Lung 2010 Oct;188(5):359-64 Evidence summary LoE In carefully selected** patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival. I **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. In carefully selected** patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths. I 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. B Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN. Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Drug Investig 2010;30(4):229-41 Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. 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 2011 Oct;74(1):89-97 Evidence summary LoE 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. II Recommendation Grade The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy. A Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. J Clin Oncol 2004 Mar 1;22(5):777-84 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. J Clin Oncol 2004 Mar 1;22(5):785-94 Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of

	erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005 Sep 1;23(25):5892-9 Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. J Clin Oncol 2007 Apr 20;25(12):1545-52 Evidence summary LoE 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 . I 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. B Lin H, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 2010 Oct;70(1):57-62 Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Al-Masri OA, Chaudry NC, Kazkaz GA. Cetuximab-based therapy is effective in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lung 2011 Jun;189(3):193-8 Practice point(s) As overall quality of life does not seem to differ across the different chemotherapy regimens, the choice of chemotherapy in an individual patient may involve discussion regarding expected toxicities and the patient's preferences. Evidence summary LoE In <u>previously treated patients</u> with advanced NSCLC, single agent docetaxel 75 mg/m2 improves survival compared with best supportive care or vinorelbine and ifosfamide. II In previously treated patients with advanced NSCLC, single agent pemetrexed has similar efficacy but fewer side effects than three-weekly docetaxel. II In previously treated patients with advanced NSCLC, compared with docetaxel, pemetrexed appears to have greater efficacy in non-squamous cell carcinoma histology, and inferior efficacy in squamous cell carcinoma. Recommendation Grade In unselected patients previously treated for advanced NSCLC, chemotherapy with docetaxel or pemetrexed may be used as second-line therapy. Pemetrexed is preferred in non-squamous cell carcinoma histology, and docetaxel is preferred in squamous cell carcinoma. B Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000 May;18(10):2095-103 Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, 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. <i>J Clin Oncol</i> 2000 Jun;18(12):2354-62 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2004 May 1;22(9):1589-97 Standfield L, Weston AR, Barraclough H, Van Kooten M, Pavlakakis N. Histology as a treatment effect modifier in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of the evidence. <i>Respirology</i> 2011 Nov;16(8):1210-20	
Evidence summary	LoE
In unselected previously treated patients with advanced NSCLC single agent erlotinib 150 mg per day orally as second-line therapy improves survival compared with placebo.	II
In unselected previously treated patients with advanced NSCLC, single agent gefitinib 250 mg per day orally does not improve survival compared with placebo.	II
In unselected previously treated patients with advanced NSCLC, gefitinib 250 mg per day orally is equivalent to three-weekly docetaxel chemotherapy.	II
In unselected patients with advanced NSCLC, progressing after first-line platinum-based chemotherapy, there is no difference in survival between erlotinib 150 mg daily or chemotherapy (either pemetrexed or docetaxel).	II
Recommendation	Grade
In unselected patients previously treated for advanced NSCLC, erlotinib 150 mg per day orally can be used as second-line therapy, instead of chemotherapy.	B
Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). <i>Lancet</i> 2005 Oct;366(9496):1527-37 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2005 Jul 14;353(2):123-32 Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. <i>Lancet</i> 2008 Nov 22;372(9652):1809-18 Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2012 Mar;13(3):300-8	
Evidence summary	LoE
Doublet therapy as second-line treatment of advanced NSCLC increases response rate and progression free survival, but is more toxic and does not improve overall survival compared with single agent chemotherapy.	I
Recommendation	Grade
Doublet therapy is not recommended as second-line treatment of advanced NSCLC .	B
Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wächters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2009 Apr 10;27(11):1836-43 Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 2012 Jan 19	

	Evidence summary In unselected previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent erlotinib 150 mg per day orally as third-line therapy improves survival compared with placebo. Recommendation In unselected patients having previously received two lines of treatment for advanced NSCLC, erlotinib 150 mg per day orally can be used as third-line therapy. Shepherd FA, et al. 2005	LoE II Grade B
	Evidence summary 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. Recommendation 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. Baggstrom MQ, et al. 2007 Crawford J, O'Rourke M, Schiller JH, Spiridonidis CH, Yanovich S, Ozer H, et al. Randomized trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1996 Oct;14(10):2774-84 Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst 1999 Jan 6;91(1):66-72 Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000 Aug;83(4):447-53 Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000 Aug;83(4):447-53 Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2000 Mar;27(3):145-57	LoE I, II Grade B
	Evidence summary 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) . Recommendation Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily. Practice point(s) 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. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005 Jul 14;353(2):123-32	LoE II Grade B

	Evidence summary	LoE
	First-line single agent vinorelbine (30 mg/m ² on days one and eight, Q3 weekly) in patients over 70 years of age improves survival and reduces disease related symptoms.	II
	In patients over 70 years of age, first line single agent docetaxel 60 mg/m ² (day one) compared to vinorelbine 25 mg/m ² (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.	II
	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.	I
	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.	II
	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/ m ² day one, eight Q3 weekly), docetaxel (60 mg/m ² day one, Q3 weekly) or gemcitabine (1150 mg/m ² days one and eight, Q3 weekly).	B
	In elderly patients, first-line gemcitabine doublet chemotherapy is not recommended.	B
	In fit elderly patients, first-line carboplatin/weekly paclitaxel may be offered instead of 3G monotherapy, but at the expense of greater neutropaenia.	B
	Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst 1999 Jan 6;91(1):66-72	
	Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006 Aug 1;24(22):3657-63	
	Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, et al. Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. Cancer 2009 May 1;115(9):1924-31	
	Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, 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 2011 Sep 17;378(9796):1079-88	
	Evidence summary	LoE
	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.	I
	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.	A
	Practice point(s)	

	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. Standfield L, et al. 2011 Evidence summary LoE 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. II 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. A on behalf of the Spanish Lung Cancer Group in collaboration with the Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and the Associazione Italiana Oncologia Toracica, Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012 Mar;13(3):239-246 Evidence summary LoE 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. II Recommendation Grade Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy. B Practice point(s) The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFR TKI + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009 Sep 3;361(10):947-57
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2014 [52]. Management of lung	1. Fragestellung In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective <u>first/second line</u> systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)? Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life 2. Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch

cancer	multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation Suchzeitraum: 2005 - 2012 LoE/GoR: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</td></tr> <tr> <td>1⁺⁺</td><td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td></tr> <tr> <td>1⁺</td><td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td></tr> <tr> <td>1⁻</td><td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td></tr> <tr> <td>2⁺⁺</td><td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies</td></tr> <tr> <td>2⁺</td><td>High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td></tr> <tr> <td>2⁻</td><td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td></tr> <tr> <td>3</td><td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td></tr> <tr> <td>4</td><td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td></tr> <tr> <td>5</td><td>Expert opinion</td></tr> <tr> <td colspan="2">GRADES OF RECOMMENDATION</td></tr> <tr> <td colspan="2">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.</td></tr> <tr> <td>A</td><td>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1⁺⁺, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</td></tr> <tr> <td>B</td><td>A body of evidence including studies rated as 2⁺⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1⁺⁺ or 1⁺</td></tr> <tr> <td>C</td><td>A body of evidence including studies rated as 2⁺, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺⁺</td></tr> <tr> <td>D</td><td>Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺</td></tr> <tr> <td colspan="2">GOOD PRACTICE POINTS</td></tr> <tr> <td>✓</td><td>Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group</td></tr> </tbody> </table>	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	2 ⁺	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	3	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	4	Non-analytic studies, eg case reports, case series	5	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
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																																						
2 ⁺	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																																						
3	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																																						
4	Non-analytic studies, eg case reports, case series																																						
5	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																																						
	3. Empfehlungen Erstlinientherapie <u>First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC</u> Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control). (LoE 1++) 220. Burdett S, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26(28):4617-25. Four randomised trials of single agent SACT (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and vinorelbine) versus best supportive care (including radiotherapy) in patients with advanced NSCLC reveal a trend to improved quality of life with increased survival in three of the four studies. (LoE 1+) 221. Anderson H, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomised trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000;83(4):447-53. 222. Ranson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients																																						

with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92(13):1074-80.

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

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

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

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

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

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

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

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

228. Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26(21):3541-51.

229. Scagliotti GV, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve 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 (EORTAC): 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.

Recommendations

- 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)

Zweitlinientherapie

In patients who are PS $\leq$ 2 at the time of progression of their advanced NSCLC, second line treatment with single agent docetaxel, erlotinib or PEM improve survival rates compared to BSC. **(LoE 1+)**

Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009;135(6):1596-609.

[Anmerkung FB-Med: Review bezieht sich EGFR Inhibitoren aus folgenden Quellen: 1) Zulassungsstudie von Erlotinib vs. Placebo Shepherd 2005 und 2) Thatcher 2005; in der Gefitinib vs. Placebo verglichen wird]

Second line docetaxel improved time to progression, survival and quality of life. Patient's opioid requirements and weight loss were reduced with docetaxel compared to BSC only. This was clearest in the patients who received 100 mg/m² rather than 75 mg/m² every three weeks, however the higher dose was associated with more overall toxicity, and is not recommended as standard. **(LoE 1+)**

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095-103.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomised 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(12):2354-62.

Weekly docetaxel is not recommended over three-weekly due to increased

toxicity. **(LoE 1+)**

Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Agli LL, Tombesi P, et al. Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer: A critical review of literature. Rev Recent Clin Trials 2009;4(1):27-33.

Randomised evidence does not support the use of combination SACT as second line treatment for patients with advanced NSCLC based on an increase in toxicity without any gain in survival. **(LoE 1++)**

Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27(11):1836-43.

Second line erlotinib improves overall survival compared to BSC in patients with NSCLC. Median survival was improved with moderate toxicity. The response rate was 8.9% in the erlotinib group and less than 1% in the placebo group ($p < 0.001$); the median duration of the response was 7.9 months and 3.7 months, respectively. Progression-free survival was 2.2 months and 1.8 months, respectively (HR 0.61, adjusted for stratification categories; $p < 0.001$). Overall survival was 6.7 months and 4.7 months, respectively (HR 0.70; $p < 0.001$) in favour of erlotinib. **(LoE 1++)**

Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006;1(9):1042-58.

Compared with single agent docetaxel, treatment with PEM resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects in the second-line treatment of patients with advanced predominantly non-squamous cell NSCLC.

Recommendations

- Second line systemic anticancer therapy with single agent docetaxel or erlotinib should be considered for patients with performance status 0-2 recurrent NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. **(A)**
- Second line systemic anticancer therapy with pemetrexed should be considered for patients with advanced non-squamous cell NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. **(A)**

ROS1

[...] Other gene rearrangements (ie, gene fusions) have recently been identified (such as ROS1, RET) that are susceptible to targeted therapies.

	SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC DISEASE HISTOLOGIC SUBTYPE TESTING RESULTS <pre> graph LR MD[Metastatic Disease] --> S1[Establish histologic subtype^a with adequate tissue for molecular testing (consider rebiopsy if appropriate)] MD --> S2[Smoking cessation counseling] MD --> S3[Integrate palliative care^c (See NCCN Guidelines for Palliative Care)] S1 --> AS[Adenocarcinoma] S1 --> LCL[Large Cell] S1 --> NOS[NSCLC not otherwise specified (NOS)] S1 --> SCC[Squamous cell carcinoma] AS --> T1[EGFR mutation testing^a (category 1)^a] AS --> T2[ALK testing (category 1)^a] AS --> T3[EGFR and ALK testing should be conducted as part of multiplex/next generation sequencing^{hh}] LCL --> T1 LCL --> T2 LCL --> T3 NOS --> T1 NOS --> T2 NOS --> T3 SCC --> T4[Consider EGFR mutation and ALK testing^{ll} especially in never smokers or small biopsy specimens, or mixed histology^{ll}] SCC --> T5[EGFR and ALK testing should be conducted as part of multiplex/next generation sequencing^{hh}] T1 --> TR1[Sensitizing EGFR mutation positive] T1 --> TR2[ALK positive] T1 --> TR3[Both sensitizing EGFR mutation and ALK are negative or unknown^{kk}] T2 --> TR1 T2 --> TR2 T2 --> TR3 T3 --> TR1 T3 --> TR2 T3 --> TR3 T4 --> TR1 T4 --> TR2 T4 --> TR3 T5 --> TR1 T5 --> TR2 T5 --> TR3 TR1 --> F1[See First-Line Therapy (NSCL-17)] TR2 --> F2[See First-Line Therapy (NSCL-18)] TR3 --> F3[See First-Line Therapy (NSCL-19)] TR4 --> F4[See First-Line Therapy (NSCL-17)] TR5 --> F5[See First-Line Therapy (NSCL-18)] TR6 --> F6[See First-Line Therapy (NSCL-20)] </pre> ^{kk}: Consider ROS1 testing, if positive, may treat with crizotinib (Quelle: Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 371:1963-1971, 2014)
Ellis PM et al., 2014 [14]. Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline (Cancer Care Ontario; CCO)	1. Fragestellung QUESTIONS 1. In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naïve), 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)? 2. In patients with advanced NSCLC who have progressed on platinum-based chemotherapy, does subsequent therapy with EGFR inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS? Is there a preferred sequence for second-line therapy with an EGFR inhibitor or chemotherapy? 3. In patients with advanced stage IIIB or IV NSCLC who have received initial first-line platinum-based chemotherapy, does maintenance therapy with erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS? 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. 2. Methodik 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.

Suchzeitraum: bis 2014

LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert in Evidenztabelle dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung dargestellt

3. 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, Isoke 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, Kabbavar 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, Isoke H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.

Zweitlinientherapie

Recommendation 2

In patients well enough to consider second-line chemotherapy, an EGFR TKI can be recommended as second- or third-line therapy.

There is insufficient evidence to recommend the use of a second EGFR TKI, such as afatinib, in patients whose disease has progressed following chemotherapy and gefitinib or erlotinib, as available data does not demonstrate any improvement in overall survival.

Qualifying Statements:

There are data to support the use of an EGFR TKI in patients who have progressed on platinum-based chemotherapy. Erlotinib is known to improve overall survival and quality of life when used as second- or third-line therapy, in comparison to best supportive care. However, available data would suggest that second-line therapy with either chemotherapy or an EGFR TKI results in similar PFS and overall survival. Available evidence would support the use of either erlotinib or gefitinib in this situation.

- Data from a randomized phase II trial suggests improved PFS for dacomitinib versus (vs) erlotinib, but these data require confirmation in a phase III trial.
- The Lux Lung 1 study failed to meet its primary outcome of improved overall survival. However, the study showed improved PFS for patients randomized to afatinib and was associated with improvements in lung cancer symptoms.

Key Evidence

Three studies examined an EGFR inhibitor as a second-line treatment against a placebo and best supportive care. One study reported on the use of erlotinib and showed a significant improvement in PFS ($p=0.001$) and overall survival ($p=0.001$). The other two studies evaluated gefitinib, with one study finding significant results for response rate ($p<0.0001$) and the other for PFS ($p=0.002$).

- A meta-analysis done on seven second-line studies showed no improvement with EGFR TKIs vs chemotherapy for progression-free survival (HR, 0.99; 95% CI 0.86-1.12, $p=0.67$) and overall survival (HR, 1.02; 95% CI, 0.95-1.09, $p=0.56$)
- One phase II study that compared erlotinib to dacomitinib showed significant results for dacomitinib for response rate ($p=0.011$) and for PFS ($p=0.012$).
- The Lung Lux 1 study examined the use of afatinib in the third- and fourth-line setting against a placebo. This study showed improved PFS (HR, 0.38; 95% CI, 0.31-0.48, $p<0.0001$) but no difference in overall survival (HR, 1.08; 95% CI, 0.86-1.35, $p=0.74$)

35. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(2):123-32.

36. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer*. 2011;47 (15):2331-40.

37. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366(9496):1527-37.

38. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee J-S, Shin SW, Kang J-H, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2010 Feb 15;16(4):1307-14.

39. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee J-S, Shin SW, Kang J-H, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2010 Feb 15;16(4):1307-14.

40. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III

study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4244-52.

41. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicen S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):300-8.

42. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer*. 2013;119(15):2754-64.

43. Kelly K, Azzoli CG, Zatloukal P, Albert I, Jiang PYZ, Bodkin D, et al. Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy. *J Thorac Oncol*. 2012 Jun;7(6):1041-8.

44. Okano Y, Ando M, Asami K, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib (E) versus docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol*. 2013;20(abstr 8006).

45. Ramalingam SS, Blackhall F, Krzakowski M, Barrios CH, Park K, Bover I, et al. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3337-44.

46. Miller VA, Hirsh V, Cadranell J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial.[Erratum appears in *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):e186]. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):528-38.

Recommendation 3

An EGFR TKI is recommended as an option for maintenance therapy in patients who have not progressed after four cycles of a platinum-doublet chemotherapy. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib.

Qualifying Statements

Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compare these two agents as maintenance therapy. However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the overall survival advantage is modest for both agents.

There are competing strategies of maintenance chemotherapy without an EGFR TKI, such as pemetrexed, that are not addressed in this guideline. The recommendation for TKI above should not be taken as excluding these other strategies as reasonable options; as this evidence was not reviewed, no statement can be made for or against these other strategies. The Lung Disease Site Group (DSG) plans to develop a separate guideline on maintenance therapy as soon as possible.

This recommendation applies to both EGFR mutation positive and wild-type patients.

Key Evidence

Six studies evaluated the use of an EGFR inhibitor in the maintenance setting.

- Two of the trials reported a statistically significant survival benefit with erlotinib: one for response rate ($p=0.0006$) when compared to placebo (47)

	and one for progression-free survival when combined with bevacizumab against bevacizumab alone ($p < 0.001$). • One study comparing erlotinib and gemcitabine did not report significance but found a higher response rate with erlotinib (15% vs 7%) and 9.1 months vs 8.3 months for overall survival. • Two trials evaluating gefitinib found a statistically significant benefit for PFS in the maintenance setting, $p < 0.001$ when combined with chemotherapy and against chemotherapy (48) and $p < 0.0001$ compared to a placebo. • Another trial evaluated gefitinib and showed a higher response rate, but this was not significant ($p = 0.369$). 47. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i>. 2010;11(6):521-9. 48. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). <i>J Clin Oncol</i>. 2010;28(5):753-60. 49. Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): A multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2012;13(5):466-75. 50. Bylicki O, Ferlay C, Chouaid C, Lavole A, Barlesi F, Dubos C, et al. Efficacy of pemetrexed as second-line therapy in advanced NSCLC after either treatment-free interval or maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib in IFCT-GFPC 05-02 phase III study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i>. 2013;8(7):906-14. 51. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i>. 2013;31(31):3926-34. 52. Ahn MJ, Yang JCH, Liang J, Kang JH, Xiu Q, Chen YM, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with pemetrexed-cisplatin, followed sequentially by gefitinib or pemetrexed, in East Asian, never-smoker patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i>. 2012;77(2):346-52. Recommendation 4 The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash. Fatigue was also noted to be more prevalent with EGFR inhibitors. Rarer adverse events include interstitial lung disease (ILD). The newer TKIs (icotinib, dacomitinib and afatinib) were noted to have greater incidence of diarrhea, dermatitis and hepatotoxicity. Key Evidence Two randomized phase II trials, each involving more than 200 patients randomized to either 250 mg or 500 mg of gefitinib daily, identified that grade 3 or 4 toxicity was higher with the higher dose gefitinib. Interstitial lung disease-type events occurred in only one of the two trials, and only with 500 mg/day gefitinib (1% of patients). • One study comparing dacomitinib to erlotinib identified a greater predilection to diarrhea, dermatitis and paronychia with dacomitinib. • One study comparing icotinib to gefitinib identified a greater incidence of

	elevated liver transaminases with gefitinib (12.6% vs 8%). 53. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J-Y, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. [Erratum appears in J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4863]. J Clin Oncol. 2003;21(12):2237-46. 54. Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Zhang L, Zhang S, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2013;14(10):953-61.
Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2012 [2]. Non-small cell lung cancer - stage III. Alberta Health Services und Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [3]. Non-small cell lung cancer - stage IV. Alberta Health Services	Fragestellung When is palliation recommended, and what are the recommended <u>palliative treatment options</u> for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? What is the recommended <u>first-line</u> therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC)? What is the role for <u>EGFR</u> tyrosine kinase inhibitors <u>in first-line</u> treatment of patients with stage IV NSCLC? What is the optimal <u>second-line</u> therapy for 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 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 <i>Sonstige methodische Hinweise</i> • direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben • kein formaler Konsensusprozess beschrieben • no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline • authors have not been remunerated for their contributions <i>Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.</i>

Freitext/Empfehlungen

Palliative Treatment for Inoperable Disease

Recommendations

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 (For more information, please see the Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV Guideline.)

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.

30.Rodrigues G, Macbeth F, Burmeister B, Kelly KL, Bezjak A, Langer C, et al. Consensus statement on palliative lung radiotherapy: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control. Clin Lung Cancer 2012 Jan; 13(1):1-5.

31.Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006 Oct 18;(4):CD002143.

32.Okawara G, Mackay JA, Evans WK, Ung YC, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. J Thorac Oncol 2006 May; 1(4):377-393.

33.Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. J Clin Oncol 2008 Aug 20; 26(24):4001-4011.

Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV Guideline

Recommendations

...

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.

7. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4(CD004569).

8. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. J Clin Oncol. Feb 1 2006;24(4):681-687.

9. Comella P, Filippelli G, De Cataldis G, et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative

Oncology Group (SICOG 0101). Ann Oncol. Feb 2007;18(2):324-330.

4. Therapy should be continued for four cycles in most patients, and not more than six cycles in responding patients.

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.

etwa 30 Quellen zitiert

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.

etwa 20 Quellen zitiert

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.

65. Kowalski DM, Krzakowski M, Ramlau R, Jaskiewicz P, Janowicz-Zebrowska A. Erlotinib in salvage treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an expanded access programme in Poland. Wspolczesna Onkol. 2012;16(2):170-175.

→squamous-cell (n = 23), adenocarcinoma (n = 20), or broncho-alveolar carcinoma (n = 2), keine Infos zu EGFR

100. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. Jul 14 2005;353(2):123-132.

→= Zulassungsstudie

101. Florescu M, Hasan B, Seymour L, Ding K, Shepherd FA. A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. J Thorac Oncol. Jun 2008;3(6):590-598.

→ (gehört zu Shepherd)

102. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Esteban E. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. . In: Oncol JT, ed. Vol 52010. → EGFR-Expressionsstatus erfasst, keine signifikanten Unterschiede beim OS beobachtet (Gesamtpopulation als auch Subgruppe zum EGFR-Expressionsstatus)

	103. LeCaer H, Greillier L, Corre R, et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). <i>Lung Cancer</i>. Jul 2012;77(1):97-103. →elderly patients with NSCLC not selected for EGFR expression 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. 112. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. <i>Nature</i>. Aug 2 2007;448(7153):561-566. 113. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Paper presented at: 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2012. 114. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. <i>CA Cancer J Clin</i>. Mar-Apr 2011;61(2):91-112. 115. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i>. Oct 28 2010;363(18):1693-1703. 116. Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. <i>Cancer</i>. Jul 15 2012;118(14):3579-3586. 117. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). Paper presented at: Congress of the European Society for Medical Oncology 2012 2012. 118. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. <i>Lancet Oncol</i>. Oct 2012;13(10):1011-1019. 119. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, et al. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. <i>Lung Cancer</i>. 2012;75(1):66-72. ...
Wauters I et al., 2013 [62]. Belgian Health Care Knowledge Centre Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up	Fragestellung 4. What are the best treatment options for patients with metastatic and recurrent NSCLC? Methodik Grundlage der Leitlinie: • developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence (further details: https://kce.fgov.be/content/kce-processes) • developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context (formal methodology of the ADAPTE group: www.adapte.org) • in general, and whenever necessary, included guidelines updated with more recent evidence • AGREE II instrument used to evaluate the methodological quality of the identified CPGs (www.agreetrust.org) • quality of systematic reviews assessed by using the Dutch Cochrane

checklist (www.cochrane.nl)

- critical appraisal of randomized controlled trials: Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool used
- When new RCTs were found in addition to an existing meta-analysis, or in case subgroup analysis was needed for certain topics, meta-analysis was performed using Review Manager Version 5.

Suchzeitraum:

- searches for guidelines: 20 February 2012 (23 guidelines retained for full-text evaluation),
- update searches: between April, 2012 and January, 2013

LoE, GoR: GRADE

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

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

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	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	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕) Low (⊕⊕⊕) Very low (⊕⊕⊕)
Observational studies	Low			

Empfehlungen

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

5.3.2. What is the most effective first-line chemotherapy? - Other considerations:

The guideline development group decided not to make a recommendation on bevacizumab as it is neither registered nor reimbursed in Belgium for this indication.

5.3.3. Second and third line chemotherapy - Other Considerations:

A preliminary meta-analysis shows a pooled effect on progression free survival favoring chemotherapy and no effect on overall survival. This subgroup analysis should be treated with extreme caution, as in most studies only in a minority of patients EGFR status could be determined. However, the claims of the investigators that the effect is similar in EGFR mutated and non mutated patients is not supported by the facts, because the test for interaction used could not

possibly have the power to detect this difference.

Figure 3 – Pooled (subgroup) effect on progression free survival in EGFR wildtype patients

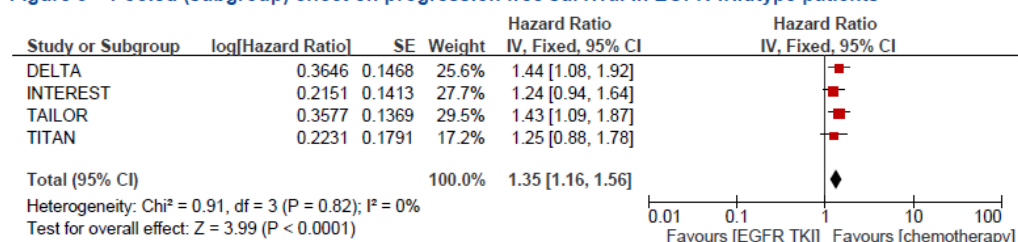
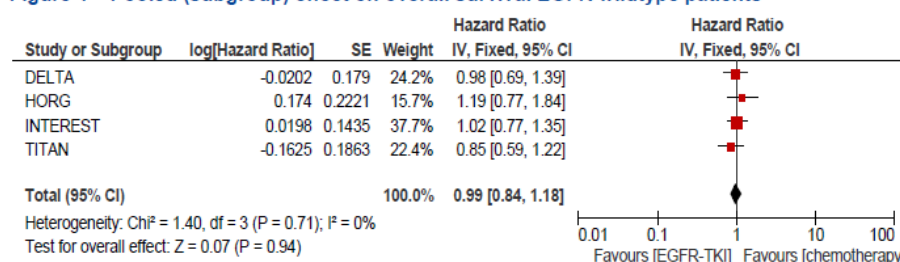


Figure 4 – Pooled (subgroup) effect on overall survival EGFR wildtype patients



Conclusion

Chemotherapy extends overall survival in patients with stage IV NSCLC with ECOG/Zubrod PS of 0 or 1; the effect in patients with a PS 2 is less clear.

Platinum combinations are preferred over non-platinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in OS.

Compared to Cisplatin, carboplatin associated with 12% higher relative hazard of death (HR 1,12; 95%CI: 1,01-1,23) in the subgroup of non squamous NSCLC although HR is comparable (HR 1,07; 95%CI: 0,99- 1,15) in the overall group.

Third generation cytostatica are superior to second generation.

Bevacizumab increases survival and progression free survival when added to carboplatin/paclitaxel but only increases progression free survival when added to cisplatin/gemcitabine.

Adding a EGFR TKI to doublet chemotherapy does not increase overall survival and has only a marginal effect on progression free survival.

Receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) as first-line treatment of patients with advanced EGFR-mutation positive NSCLC increases progression free survival and has less side effects, there is no evidence of an effect on overall survival, probably due to the cross over design used in the RCTs.

There is preliminary evidence from 1 phase III trial that crizotinib as second line treatment improves progression free survival but not overall survival in ALK-mutation positive NSCLC.

Second line chemotherapy has a statistically significant effect on overall survival in patients with advanced NSCLC and an adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.

Docetaxel or pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) are acceptable as

	second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy as there is no evidence that one is superior to another. Erlotinib and gefitinib only have a proven effect in EGFR mutation positive NSCLC. Combination second line therapies have a marginal effect on progression free survival compared to monotherapy but no proven effect on overall survival. <i>Recommendation</i> • 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. (SoE: strong / LoE: 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 <u>in never/very light smokers with mixed squamous/non-squamous NSCLC</u>. 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. (SoE: strong / LoE: moderate) • If no EGFR TKI is given as first-line treatment <u>in EGFR mutation positive NSCLC</u>, a EGFR TKI should be offered thereafter, either as switch maintenance <u>or at progression as second-line treatment</u>. (SoE: strong / LoE: 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 <u>an activating EGFR mutation is present but was not yet treated with a TKI</u>, or those patients who are <u>not considered for further chemotherapy and whose EGFR mutational status could not be determined despite maximal efforts</u>. (SoE: strong / LoE: 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 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. (SoE: strong / LoE: high) • 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. (SoE: weak / LoE: 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. (SoE: strong / LoE: 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. (SoE: strong / LoE: moderate) • Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients. (SoE: strong / LoE: 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. (SoE: weak / LoE: very low) <i>Good clinical practice</i> It is recommended to offer radiotherapy for palliation of local symptoms to patients with NSCLC. 4. Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Oncol Pract. 2012;8(1):63-6. 7. Landelijke werkgroep longtumoren IKNL. Niet-kleincellig longcarcinoom - Landelijke richtlijn, Versie 2.0. In. 2.0 ed; 2011. 74. Group NM-aC, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet. 2010;375(9722):1267-77. 121. Botrel TE, et al. 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 metaanalysis. Lung Cancer. 2011;74(1):89-97. 122. 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. 123. Reck M, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). Ann Oncol. 2010;21(9):1804-9. 124. Niho S, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2012;76(3):362-7. 125. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2012;69(1):99-106. 126. Qi W-X, Tang L-N, He A-N, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(5):745-51. 127. Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol. 2011;50(4):582-8. 128. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(3):300-8. Kawaguchi, et al. 2014 (DELTA) Garassino MC, et al. (TAILOR) 2013 131. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofilakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. Cancer. 2013.
Socinski MA et al., 2013 [59]. Treatment of Stage IV Non-small	1. Fragestellung Therapie des NSCLC Stage IV
	2. Methodik Grundlage der Leitlinie: A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines –

Cell Lung Cancer	systematische Suche und Bewertung der Literatur – Formulierung und Konsentierung der Empfehlung nach standardisierten Verfahren - <u>Update</u> der Versionen aus 2003 und 2007 Literatursuche: focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included. Suchzeitraum: bis 12/2011 LoE und GoR (siehe Anhang) 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. <i>Chest</i> . 2013 ; 143 (5)(suppl): 41S - 50S . Sonstige methodische Hinweise • <i>direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben</i>
	3. Empfehlungen General Approach (Recommendations adapted From First and Second Editions) 2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC). .(Grade 1A) Remark: Patients may be treated with several chemotherapy regimens (carboplatin and cisplatin are acceptable, and can be combined with paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed or vinorelbine) 2.2.2. In patients with stage IV NSCLC and a good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. (Grade 1A) First Line Treatment 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.

	3.3.1.1. 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. Second and Third Line Treatment 4.1.1. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), second-line treatment with erlotinib or docetaxel (or equivalent single-agent such as pemetrexed) is recommended (Grade 1A). 4.1.2. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), third-line treatment with erlotinib improves survival compared with BSC and is recommended (Grade 1B) . Remark: No recommendation can be given about the optimal chemotherapeutic strategy in patients with stage IV NSCLC who have received three prior regimens for advanced disease. Special Patient Populations and Considerations 5.1.1. In elderly patients (age > 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended (Grade 1A) . <i>Remark:</i> In patients with stage IV NSCLC who are 80 years or over, the benefit of chemotherapy is unclear and should be decided based on individual circumstances. 6.2.1. For patients with stage IV NSCLC with a PS of 2 in whom the PS is caused by the cancer itself, double agent chemotherapy is suggested over single agent chemotherapy (Grade 2B) . 6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater, it is suggested not to add bevacizumab to chemotherapy outside of a clinical trial (Grade 2B) . 7.1.1. In patients with stage IV NSCLC early initiation of palliative care is suggested to improve both QOL and duration of survival (Grade 2B) .
Brodowicz T et al., 2012 [7].	1. Fragestellung It is the aim of the present consensus to summarize minimal quality-oriented requirements for individual patients with NSCLC in its various stages based upon levels of evidence in the light of a rapidly expanding array of individual

Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer.	therapeutic options. 2. Methodik Grundlage der Leitlinie: evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search Suchzeitraum: bis 12/2009 LoE/GoR: Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology <i>Sonstige methodische Hinweise</i> • <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i> • <i>Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i> • <i>14 author disclosures given, remaining authors have declared no conflicts of interest</i> Freitext/Empfehlungen <i>systemic therapy for advanced disease</i> <u>first-line therapy</u> 1 Platin-based doublets containing a third-generation cytotoxic drug is the treatment of choice in patients with advanced NSCLC, unless platinum is contraindicated [I,A]. 2 Cisplatin might be preferred in patients with good PS. 3 Nonsquamous histology is a prerequisite for pemetrexed efficacy [I,B]. 4 Cisplatin doses of <75–80 mg/m² every 3–4 weeks are recommended [I,B]. 5 Chemotherapy should be given for four to six cycles but stopped at disease progression [II,B]. 15. Azzoli CG, Baker S Jr., Temin S et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27(36): 6251–6266. 16. 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(11): 847–857. 17. Gandara DR, Crowley J, Livingston RB et al. Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 1993; 11(5): 873–878. 18. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3543–3551. 21. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361(10): 947–957. The addition of bevacizumab to first-line chemotherapy (either carboplatin–paclitaxel or cisplatin–gemcitabine) of advanced nonsquamous NSCLC provides

benefit in patients with good PS and age < 70 [I,B]. The dose of bevacizumab may be either 7.5 or 15 mg/kg every 3 weeks depending on the chemotherapeutic backbone.

19. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1227–1234.

20. 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(24): 2542–2550.

23. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2184–2191.

Despite these results, the US Food and Drug Administration label for cetuximab does not yet include NSCLC, and the EMA did not grant its use in this indication owing to modest benefits and associated toxicity. Nevertheless, addition of cetuximab to a platinum-based chemotherapy regimen is a treatment option in advanced NSCLC [I,B].

22. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373(9674): 1525–1531.

24. Gatzemeier U, von Pawel J, Vynnychenko I et al. FLEX: cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy (CT) improves survival versus CT alone in the 1st-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2008; 3(11): 4.

25. O'Byrne KJ, BI, Barrios C et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLEX study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (suppl abstract 8007).

26. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 911–917.

27. Pujol JL, LT, Rosell R et al. A meta-analysis of four randomized phase II/III trials adding cetuximab to platinum-based chemotherapy as 1st-line treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7: S508; 9009.

1 It is strongly recommended to test for EGFR-activating mutations [I,A].

2 In the absence of EGFR-activating mutations, chemotherapy remains the treatment of choice [I,A].

3 In patients with EGFR-activating mutations, treatment with gefitinib is the preferred treatment option [I,A].

28. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1545–1552.

29. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 777–784.

30. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 785–794.

31. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5892–5899.

Single-agent therapy remains a reasonable option for unfit elderly patients [I,B], although clinical evidence does not support selection of a specific firstline chemotherapy drug or combination based on age alone. However, the need for enhanced supportive care should be emphasized in this patient population.

26. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 911–917.

36. Gridelli C, Maione P, Colantuoni G, Rossi A. Chemotherapy of non-small cell lung cancer in elderly patients. *Curr Med Chem* 2002; 9(16): 1487–1495.

37. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66–72.

second-line systemic therapy

1 The data from RCTs on second-line therapy are sufficient to recommend either a cytotoxic agent (docetaxel for squamous NSCLC [II,B] or PEM for nonsquamous NSCLC [II,B]) or the EGFR TKI erlotinib [I,B].

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095–2103.

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(12): 2354–2362.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV 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.

2 An EGFR TKI should be strongly considered in patients with EGFR-activating mutations in their tumors who have not received it as first-line treatment [II,B]. Sequencing of chemotherapy after EGFR TKIs has not been defined and remains an important open issue.

Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced nonsmall cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2006;51(2): 159–172.

Weiss GJ, Rosell R, Fossella F et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 453–460.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095–2103.

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(12): 2354–2362.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV 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.

Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9652): 1809–1818.

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–132.

Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366(9496): 1527–1537.

Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4268–4275.

Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr., et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on

	prognosis. J Clin Oncol 2003; 21(20): 3798–3807.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2011 [41]. The diagnosis and treatment of lung cancer (CG121)	1. Fragestellung It offers evidence-based advice on the care and treatment of people with lung cancer.
	2. 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.“ <i>Sonstige Hinweise:</i> • <i>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</i>
	3. Freitext/Empfehlungen/Hinweise <u>6 Chemotherapy for NSCLC</u> <i>Recommendations</i> • 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] • 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] • Patients who are unable to tolerate a platinum combination may be offered single-agent chemotherapy with a third-generation drug. [2005] • Docetaxel monotherapy should be considered if second-line treatment is appropriate for patients with locally advanced or metastatic NSCLC in whom relapse has occurred after previous chemotherapy. [2005] <u>Gefitinib</u>

	• Refer to 'Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer' (NICE technology appraisal guidance 192 [2010]), available at www.nice.org.uk/guidance/TA192 <u>Pemetrexed</u> • Refer to 'Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer' (NICE technology appraisal guidance 181 [2010]), available at www.nice.org.uk/guidance/TA181 <u>Erlotinib</u> • Refer to 'Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer' (NICE technology appraisal guidance 162 [2008]), available at www.nice.org.uk/guidance/TA162
de Marinis F et al., 2011 [13]. AIOT (Italian Association of Thoracic Oncology) Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines.	1. Fragestellung Which first-line treatment for fit patients? Cisplatin or carboplatin for first-line treatment? What Is the role for EGFR tyrosine-kinase Inhibitors in first-line treatment? Which first-line treatment for elderly patients? Which first-line treatment for PS 2 patients? Which second-line chemotherapy? Chemotherapy or EGFR Inhibitors for second-line treatment? 2. Methodik Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess, up-to-date, clinical practice guidelines, subsequently updated for this manuscript on December 2010 Suchzeitraum: 2004 bis 2009 LoE, GoR (siehe Anhang) <i>Sonstige methodische Hinweise</i> • <i>Methodische Schritte entsprechen Agency for Healthcare Policy Research (AHCPR) System US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.</i> 3. Empfehlungen 3.1.1. Recommendations Platinum-based (cisplatin or carboplatin) chemotherapy for 4-6 cycles is the standard treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) 0-1. Patients with squamous tumour are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed. Patients with advanced non-squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, including pemetrexed. Bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel or cisplatin plus gemcitabine is a further option for patients considered

eligible to this therapy, however carboplatin plus paclitaxel should be considered the chemotherapy backbone for bevacizumab.

A. Treatment options for patients with squamous tumour

Patients with advanced squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed.

B. Treatment options for patients with non-squamous tumours

Patients with advanced non-squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, including pemetrexed.

Bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel or cisplatin plus gemtastine is an alternative option for patients considered eligible to this therapy. Carboplatin plus paclitaxel should be considered the chemotherapy backbone for bevacizumab.

LoE IA/GoR A

20 Quellen zitiert

3.2.1. Recommendations

Third-generation cisplatin-based regimens are recommended for the treatment of advanced NSCLC patients, with PS 0-1 and without major co-morbidities. Where the use of cisplatin is contra-indicated third-generation carboplatin-based regimens are a valid therapeutic option.

LoE IA/GoR A

11 Quellen zitiert

3.3.1. Recommendations

Gefitinib is recommended as first-line therapy of patients with EGFR mutation positive NSCLC. EGFR analysis is recommended, if adequate tumour sample is available, especially in patients selected on the basis of clinical and/or pathological characteristics known to be associated with higher frequency of EGFR mutation (never or former smokers, adenocarcinoma).

LoE IB/GoR A

[32] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.

[33] Lee JS, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HT, Han JY, et al. A randomized phase III study of gefitinib (JRESSA) versus standard chemotherapy (gemtastine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2009;4 (Suppl. 1):5283-4(abstr PRS.4).

[34] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Horiike H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.

[35] 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 (WJOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.

[36] Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-67.

[37] Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Yu X, Wang C, et al. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (O'ONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus

gemcitabine, in Chinese advanced non-smallcell lung cancer patients with EGFR activating mutations. In: Presented at European Society of Medical Oncology meeting. 2010 (abstr LBA 13), [38] Gridelli C, Ciardiello F, Feld R, Butts CA, Gebbia V, Genestreti G, et al. International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC); The TORCH trial. J Clin Oncol 2010;28(15S):540s (abstr 7508).

3.5.1. Recommendations

- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC, single-agent treatment with a third-generation drug is the recommended option for clinical practice. **(LoE IA/GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC and PS 0-1, without major co-morbidities and with adequate organ function, platinum-based chemotherapy with attenuated doses of cisplatin or carboplatin can be considered. **(LoE IB/GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years), with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IA/GoR A)**

[42] Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991;91:66-72.

[43] Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006;24:3657-63.

[44] Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletti G, Bianco A, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2000;18:2529-36.

[45] Gridelli C, Perren F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantadosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:362-72.

[46] Gridelli C, Aapro M, Ardizzone A, Balducci L, De Marinis F, Kelly K, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. J Clin Oncol 2005;23:3125-37.

[47] Rossi A, Gridelli C. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. Ann Oncol 2006;17(Suppl. 2):1158-60.

[48] Quoix EA, Oster J, Westeel V, Pichon E, Zalcman G, Baudrin L, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCf-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2010;28(15S):5s (abstr 2).

3.6.1. Recommendations

- First-line chemotherapy is recommended in patients with advanced NSCLC and ECOG PS 2 because it is associated with a significant benefit in overall survival and quality of life, compared to BSC alone. **(LoE IA/GoR A)**
- Single-agent third-generation drug is a reasonable option. Combination chemotherapy with carboplatin or low doses of cisplatin is a reasonable alternative. **(LoE IB/GoR B)**
- In PS 2 patients, with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IB/GoR A)**

10 Quellen zitiert

	3.7.1. Recommendations In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment, • Single-agent treatment with docetaxel or pemetrexed (the latter limited to non-squamous tumours) is recommended. LoE IB, GoR A • In patients with advanced NSCLC, progressing after first-line treatment, combination chemotherapy is not recommended. LoE IA, GoR A 17 Quellen zitiert 3.8.1. Recommendations • In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. (LoE IB, GoR A) • In patients with advanced NSCLC, with progressive disease after second-line treatment erlotinib is the drug of choice, if not administered previously, because it is the only approved for use in clinical practice as third-line treatment (LoE IB, GoR A) 78. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-32. 87. Vamvakas L, Agelaki S, Karpavicius NK, Karampeazis A, Palls AG, Christophyllakis C, et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. J Clin Oncol 2010;28(15S):543s (abstr 7519). 88. Ciuleanu T, Stelmach L, Cice-nass, Esteban E. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. In: Presented at Chicago Thoracic Multidisciplinary Symposium. 2010 (abstr LBOA5).
Azzoli CG, et al., 2010 [5]. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer.	1. Fragestellung To update its recommendations on the use of chemotherapy for advanced stage non-small-cell lung cancer (NSCLC), ASCO convened an Update Committee of its Treatment of Unresectable NSCLC Guideline Expert Panel. ASCO first published a guideline on this topic in 1997 and updated it in 2003. The current version covers treatment with chemotherapy and biologic agents and molecular markers for stage IV NSCLC and reviews literature published from 2002 through May 2009. 2. Methodik Grundlage der Leitlinie: regelmäßig aktualisierte, evidenz- und konsensbasierte Leitlinie, „NSCLC update committee“ hat sich nach Sichtung aktueller relevanter Literatur für systematische Aktualisierung von Empfehlung 6 entschieden und die Aktualität der restlichen Empfehlungen bestätigt. Suchzeitraum: 2002 bis 07/2008, bis 2010 für Empfehlung A6 GoR, LoE

	Keine Angabe in der zusammenfassenden Darstellung (vgl. Anhang) <i>Sonstige methodische Hinweise</i> • <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i> • <i>The recommendations in this guideline were developed primarily on the basis of statistically significant improvements in overall survival (OS) documented in prospective RCTs. Treatment strategies demonstrated to improve only progression-free survival (PFS) prompted greater scrutiny regarding issues such as toxicity and quality of life.</i> • <i>Col dargelegt</i>
	3. Empfehlungen (9 Erstlinienempfehlungen im Anhang) <i>Second-Line Chemotherapy</i> Recommendation: Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. Comment. In addition to considering optimal regimen, the guideline evaluated data on schedules of administration for second-line therapy, which were available only for docetaxel. These data do not show any differences in efficacy of docetaxel based on schedule. A weekly schedule appears less toxic than a schedule of every 3 weeks, especially for hematologic toxicities. The data on combination biologic therapy as second-line therapy are limited to the combination of bevacizumab and erlotinib. At publication time, there were no published RCTs with positive results for OS using this combination. There are no data available on the optimal duration of second-line therapy. Phase III clinical trials of docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed allowed patients to continue chemotherapy, as tolerated, until disease progression. Recommendation: The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. Comment. There is a paucity of research on people considered elderly who are receiving second-line therapy. The available evidence shows that benefits and toxicity do not differ by age. <i>Third-Line Chemotherapy</i> Recommendation: When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib. Comment. This recommendation is based on the registration trial for erlotinib (Recommendation B1). This trial included participants who had received one or two prior regimens, and an analysis of survival showed no significant difference between prior numbers of regimens. Recommendation: The data are not sufficient to make a recommendation for or against using a cytotoxic drug as thirdline therapy. These patients should

	consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care. Comment. Only a retrospective analysis was available on this issue. It found survival and response rates decreased with each subsequent regimen. Patients receiving third- and fourth fourthline cytotoxic therapy have infrequent responses, the responses are of short duration, and the toxicities are considerable.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE, 2014 [39]. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA 310)	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.
Breuer J, et al., 2013 [6]. Afatinib (Giotrif®) for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s) Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft	Afatinib (Giotrif®) as monotherapy is indicated for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutations. Current treatment Modalities for the treatment of NSCLC which are generally used are surgery, radiation therapy, chemotherapy and targeted therapy. Depending on disease status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status and prognostic factors, these treatments can be used either alone or in combination [12]. First-line therapy of advanced NSCLC depends on a number of factors, such as tumour stage, histo-pathological subtype and performance status. Current treatment options for the first-line therapy of patients with advanced or metastatic lung cancer are: double-agent chemotherapy regimen based on a platinum compound (cisplatin, carboplatin) in addition to one out of numerous other substances (paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine or docetaxel and pemetrexed) • other chemotherapy regimens: due to the toxicity of platinum-based regimens, other drug combinations can be used (gemcitabine + docetaxel/paclitaxel/vinorelbine/pemetrexed, paclitaxel + vinorelbine) • single-agent chemotherapy as first-line treatment may be used for elderly patients • targeted therapies: EGFR inhibitors (erlotinib, gefitinib), monoclonal antibodies (bevacizumab) • a combined modality approach [10, 12, 15]. If patients are EGFR mutational status positive, EGFR-TK inhibitors (e.g. erlotinib, gefitinib) are increasingly used as standard first-line therapy, whereas patients with either unknown EGFR status or without EGFR mutation receive chemotherapy doublets, either alone or in combination with a monoclonal antibody (bevacizumab). If patients with driver mutations have initially been treated with chemotherapy, targeted

	therapy with a specific inhibitor is indicated after progression on the initial chemotherapy regimen either alone or in combination with chemotherapy [15, 16]. [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (V 2.2013). 2013 [24.09.2013]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. [12] Lilenbaum R. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. 2013 [26.09.2013]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?detectedLanguage=en&source=search_result&search=therapy+nscl&selectedTitle=3~150&provider=noProvider. [15] Lilenbaum R. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. 2013 [26.09.2013]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?detectedLanguage=en&source=search_result&search=first+line+therapy+nscl&selectedTitle=8~150&provider=noProvider. [17] Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15).
Semlitsch T et al., 2013 [53]. Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft	Current treatment As second line therapy the following treatments are recommended: • single agent chemotherapy (docetaxel or PEM) • targeted agent therapy (e.g. erlotinib) • a platinum based combination therapy for patients with EGFR mutation and progressive disease after tyrosine kinase inhibitor treatment (e.g. erlotinib) For ALK-positive NSCLC patients the targeted agent crizotinib is the currently recommended treatment option as first or second line therapy. Chemotherapy is an appropriate option for these patients with disease progression on crizotinib. As patients with the ALK fusion oncogene do not appear to respond to EGFR tyrosine kinase inhibitors, erlotinib therapy is not recommended.
NICE, 2013 [40]. Crizotinib for previously treated non- small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene (TA 296)	1 Guidance 1.1 Crizotinib is not recommended within its marketing authorisation, that is, for treating adults with previously treated anaplastic-lymphoma-kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. 1.2 People currently receiving crizotinib that is not recommended according to 1.1 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.
NICE, 2012 [42]. Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer (TA 258)	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 (EGFR-TK) mutation and • the manufacturer provides erlotinib at the discounted price agreed under the patient access scheme (as revised in 2012).
NICE, 2010 [43]. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or	1 Guidance 1.1 Gefitinib is recommended as an option for the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) if:

metastatic non-small-cell lung cancer (TA 192)	• they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation and • the manufacturer provides gefitinib at the fixed price agreed under the patient access scheme.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 05.06.2015 und 09.09.2016**

#	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 2010 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.06.2015 und am 13.06.2016

#	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
29	Receptor Protein-Tyrosine Kinases[Mesh] OR Antineoplastic Agents[Mesh] OR Antineoplastic Agents[Supplementary Concept]OR ROS1[Title/Abstract]
30	#5 AND #29
31	((#30) 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 analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
32	((#31) AND ("2010/06/01"[PDAT] : "2016/06/13"[PDAT]))
35	((#5) 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]))
36	((#35) 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])))))
37	(#36) AND ("2010/06/01"[PDAT] : "2016/06/13"[PDAT])
40	#39 NOT #34
41	#39 OR #34

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.06.2015 und am 13.06.2016

#	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 recommendation*[Title/Abstract])
7	(#6) AND ("2010/06/01"[PDAT] : "2016/06/13"[PDAT])

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: 13.06.2016]. (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: 13.06.2016]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nslc-stage4.pdf>.
4. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 04.2015. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2015. [Zugriff: 13.06.2016]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
5. **Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Jr., Brahmer J, Johnson DH, et al.** 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin.Oncol.* 2011;29(28):3825-3831.
6. **Breuer J, Nachtnebel A.** Afatinib (Giotrif) for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s) [online]. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA); 2013. [Zugriff: 13.06.2016]. (DSD Horizon Scanning in Oncology; Band 41). URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1020/1/DSD_HSO_Nr.41.pdf
7. **Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, Filipits M, Fischer JR, Georgoulas V, et al.** Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012;23(5):1223-1229.
8. **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.
9. **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.
10. **Chen P, Wang L, Liu B, Zhang HZ, Liu HC, Zou Z.** EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(3):235-243.
11. **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.
12. **de Castria TB, Mk dSE, 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>; <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD009256.pub2/asset/CD009256.pdf?v=1&t=ips5msni&s=832a39b468bfa149b6875395b515db6d8396b761>.
13. **de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011;73(1):1-10.

14. **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]. 7-9, Vers. 2. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2014. [Zugriff: 13.06.2016]. (Evidence-Based Series. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>).
15. **Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S.** The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. Qual Life Res 2013;22(5):1015-1026.
16. **Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, et al.** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. Int J Cancer 2012;131(5):E822-829.
17. **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.
18. **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: 13.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2035/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_BAnz.pdf.
19. **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: 13.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf.
20. **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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 04.02.2016 [online]. Berlin (GER): Crizotinib G-BA; 2016. [Zugriff: 13.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf.
21. **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: 13.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163.pdf.
22. **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 - Crizotinib vom 2. Mai 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 13.06.2016]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf.
23. **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 - Nintedanib vom 03.09.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 13.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf.
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Abschlussbericht. Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung) vom 13. Januar 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011.

[Zugriff: 13.06.2016]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1527/2010-10-21_RL-KH_QS-Ma%C3%9Fnahmen_Protonen_NSCLC_ZD.pdf.

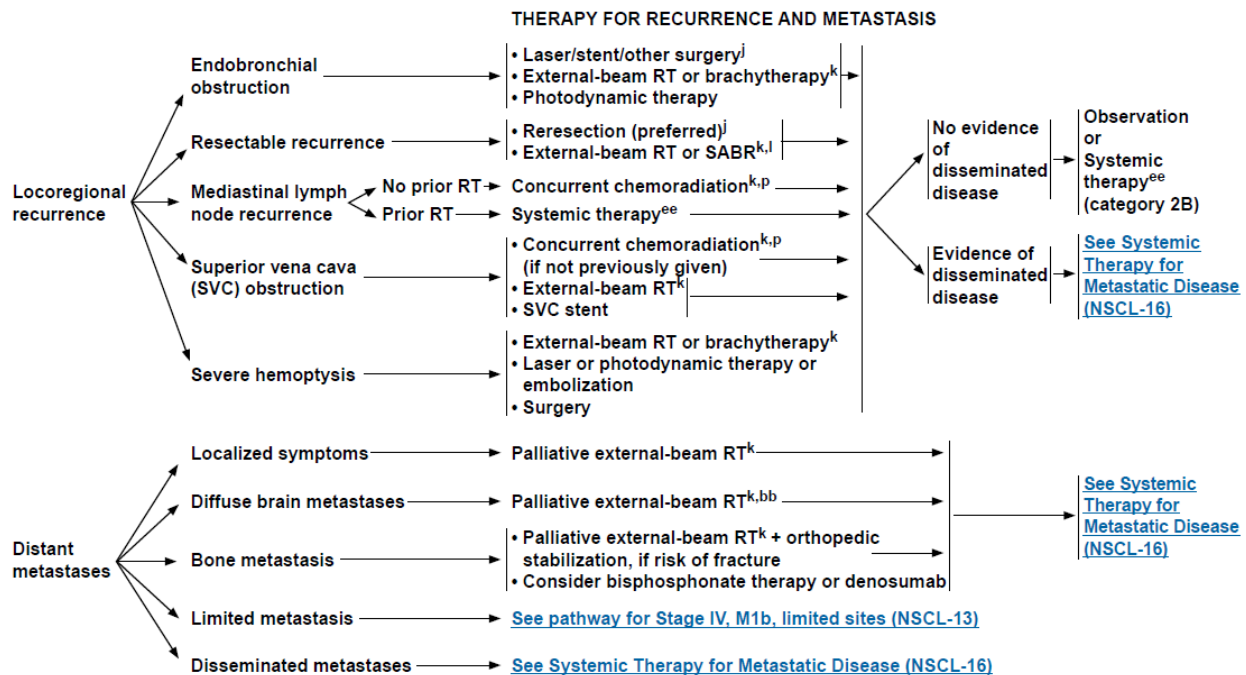
25. **Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Dwan K, Beale S, Hockenhull J, et al.** Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(47):1-134.
26. **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.
27. **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.
28. **He X, Wang J, Li Y.** Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015;8:2023-2031.
29. **Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al.** Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2011;50(4):582-588.
30. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(1):25-38.
31. **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.
32. **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.
33. **Li G, Gao S, Sheng Z, Li B.** The Efficacy of Single-Agent Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Biologically Selected Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials. *Chemotherapy* 2016;61(4):179-189.
34. **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.
35. **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.
36. **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.
37. **Mörth 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.
38. **National Comprehensive Cancer Network.** Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 04.2016. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 13.06.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
39. **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: 13.06.2016]. (NICE technology appraisal guidance Band 310). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310>
40. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Crizotinib for previously treated non- small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 13.06.2016]. (NICE technology appraisal guidance.; Band 296). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta296>.
 41. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. The diagnosis and treatment of lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2011. [Zugriff: 13.06.2016]. (Clinical Guidelines; Band 121). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg121>.
 42. **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: 13.06.2016]. (NICE technology appraisal guidance Band 258). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258>.
 43. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2010. [Zugriff: 07.07.2016]. (NICE technology appraisal guidance Band TA192). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta192>.
 44. **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.
 45. **Perez-Moreno MA, Galvan-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ**. Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. Int J Clin Pharm 2014;36(3):476-487.
 46. **Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al**. Efficacy of fourth-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis of published studies. Anticancer Drugs 2015;26(8):807-812.
 47. **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.
 48. **Popat S, Mellemaard A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, et al**. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future Oncol 2015;11(3):409-420.
 49. **Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM**. Anti-epidermal-growth-factor-receptor agents and complete responses in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 17 phase III randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2015;31(1):25-33.
 50. **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.
 51. **Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z**. Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with EGFR-TKIs: a meta-analysis of 22 phase III randomized controlled trials. Respir Med 2013;107(8):1280-1283.
 52. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. 02.2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 13.06.2016]. (SIGN publication; Band 137). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>.
 53. **Semlitsch T, Jeitler K**. Crizotinib (Xalkori) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA); 2013. [Zugriff: 13.06.2016]. (DSD: Horizon Scanning in Oncology; Band 35). URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/993/1/DSD_HSO_Nr.35_Revised.pdf.
 54. **Sheng J, Yang Y, Ma Y, Yang B, Zhang Y, Kang S, et al**. The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung

- cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0127306.
55. **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.
 56. **Sheng Z, Zhang Y.** The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor: A Meta-analysis of 25 RCTs. *Am J Clin Oncol* 2015.
 57. **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.
 58. **Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.** Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014;83(2):231-239.
 59. **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.
 60. **Vale CL, Burdett S, Fisher DJ, Navani N, Parmar MK, Copas AJ, et al.** Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. *Clin Lung Cancer* 2015;16(3):173-182 e174.
 61. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib compared with systemic chemotherapy as first-line treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(6):396-401.
 62. **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: 13.06.2016]. (KCE Report; Band 206). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf.
 63. **Xu JL, Jin B, Ren ZH, Lou YQ, Zhou ZR, Yang QZ, et al.** Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0131278.
 64. **Yang XQ, Li CY, Xu MF, Zhao H, Wang D.** Comparison of first-line chemotherapy based on irinotecan or other drugs to treat non-small cell lung cancer in stage IIIB/IV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:949.
 65. **Zhang X, Lu J, Xu J, Li H, Wang J, Qin Y, et al.** Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis. *Respirology* 2013;18(1):131-139.
 66. **Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL.** Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer* 2014;85(1):66-73.
 67. **Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H.** The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3685-3693.
 68. **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.
 69. **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.

Anhang:



^jSee Principles of Surgical Therapy (NSCL-B).

^kSee Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).

^lInterventional radiology ablation is an option for selected patients.

^pSee Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E).

^{bb}See NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers.

^{ee}See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).

Abbildung 1: aus NCCN 2015

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (1 OF 3)

ADVANCED DISEASE:

- The drug regimen with the highest likelihood of benefit with toxicity deemed acceptable to both the physician and the patient should be given as initial therapy for advanced lung cancer.
- Stage, weight loss, performance status, and gender predict survival.
- Platinum-based chemotherapy prolongs survival, improves symptom control, and yields superior quality of life compared to best supportive care.
- Histology of NSCLC is important in the selection of systemic therapy.
- New agent/platinum combinations have generated a plateau in overall response rate ($\approx 25\%$ – 35%), time to progression (4–6 mo), median survival (8–10 mo), 1-year survival rate (30%–40%), and 2-year survival rate (10%–15%) in fit patients.
- Unfit patients of any age (performance status 3–4) do not benefit from cytotoxic treatment, except erlotinib for *EGFR* mutation-positive patients.

First-line Therapy

- Bevacizumab + chemotherapy or chemotherapy alone is indicated in PS 0-1 patients with advanced or recurrent NSCLC. Bevacizumab should be given until disease progression.
- Erlotinib is indicated as a first-line therapy in patients with sensitizing *EGFR* mutations and should not be given as first-line therapy to patients negative for these *EGFR* mutations or with unknown *EGFR* status.
- Afatinib is indicated for patients with sensitizing *EGFR* mutations.
- Crizotinib is indicated for patients with *ALK* rearrangements.
- 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.
- Cisplatin or carboplatin have been proven effective in combination with any of the following agents: paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, etoposide, vinblastine, vinorelbine, pemetrexed, or albumin-bound paclitaxel.
- New agent/non-platinum combinations are reasonable alternatives if available data show activity and tolerable toxicity (eg, gemcitabine/docetaxel, gemcitabine/vinorelbine).
- Response assessment after 1-2 cycles, then every 2-4 cycles.

Abbildung 2: aus NCCN 2015

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 OF 3)

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.

- Continuation Maintenance: Bevacizumab given in combination with chemotherapy should be continued until evidence of disease progression or unacceptable toxicity, as per the design of the clinical trials supporting their use.
 - › Continuation of bevacizumab after 4–6 cycles of platinum-doublet chemotherapy and bevacizumab (category 1).
 - › Continuation of pemetrexed after 4–6 cycles of cisplatin and pemetrexed chemotherapy, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma (category 1).
 - › Continuation of bevacizumab + pemetrexed after 4 to 6 cycles of bevacizumab, pemetrexed, cisplatin/carboplatin, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma.
 - › Continuation of gemcitabine after 4–6 cycles of platinum-doublet chemotherapy (category 2B).
- Switch Maintenance: Two studies have shown a benefit in progression-free and overall survival with the initiation of pemetrexed or erlotinib after first-line chemotherapy, in patients without disease progression after 4–6 cycles of therapy.
 - › Initiation of pemetrexed after 4–6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma (category 2B).
 - › Initiation of erlotinib after 4–6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy (category 2B).
 - › Initiation of docetaxel after 4–6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma (category 2B).
- Close surveillance of patients without therapy is a reasonable alternative to maintenance.

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.
 - › 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.
 - › Afatinib is indicated for patients with sensitizing *EGFR* mutations.
 - › Ceritinib is indicated for patients with *ALK* rearrangements who have disease progression on or are intolerant to crizotinib.

Continuation After Disease Progression

- With the exception of targeted agents (erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib, ceritinib) in patients with *EGFR*-sensitizing mutations or *ALK* rearrangements who have experienced objective regressions with targeted therapy, no agent should be continued after disease progression has been documented except in selected situations. (refer to discussion section)

Abbildung 3: aus NCCN 2015

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (3 OF 3)

Agents listed below are used in the treatment of patients with NSCLC. Most are used in combination, while others are used as monotherapy (eg, maintenance or second-line/subsequent therapy).

- Cisplatin¹⁻⁹
- Carboplatin^{4,6-11}
- Paclitaxel^{1,4,6,8-11}
- Docetaxel^{5,7,8,12,13}
- Vinorelbine^{7,9,10}
- Gemcitabine^{3,5,6,8,9,13}

- Etoposide⁴
- Irinotecan⁹
- Vinblastine
- Mitomycin
- Ifosfamide¹²
- Pemetrexed^{14,15}

- Erlotinib¹⁶
- Bevacizumab¹⁷
- Albumin-bound paclitaxel¹⁸⁻²⁰ †
- Crizotinib²¹
- Afatinib²²
- Ceritinib²³
- Ramucirumab²⁴
- Nivolumab^{25,26}

¹Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-631.

²Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.

³Cardenal F, Lopez-Cabrero 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.

⁴Belani CP, Lee JS, Socinski MA, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1069-1075.

⁵Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.

⁶Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909-3917.

⁷Fossella 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.

⁸Schiller 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.

⁹Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323.

¹⁰Kelly 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.

¹¹Belani 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* 2008;26:468-473.

¹²Fossella 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.

¹³Pujol 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.

¹⁴Hanna 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.

¹⁵Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.

¹⁶Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.

¹⁷Sandler AB, 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.

¹⁸Green M, Manikhas G, Orlov S, et al. Abraxane®, a novel Cremophor®-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1263-1268.

¹⁹Rizvi N, Riely G, Azzoli C, et al. Phase I/II Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:639-643.

²⁰Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062.

²¹Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1004-1012.

²²Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-3334.

²³Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-1197.

²⁴Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-673.

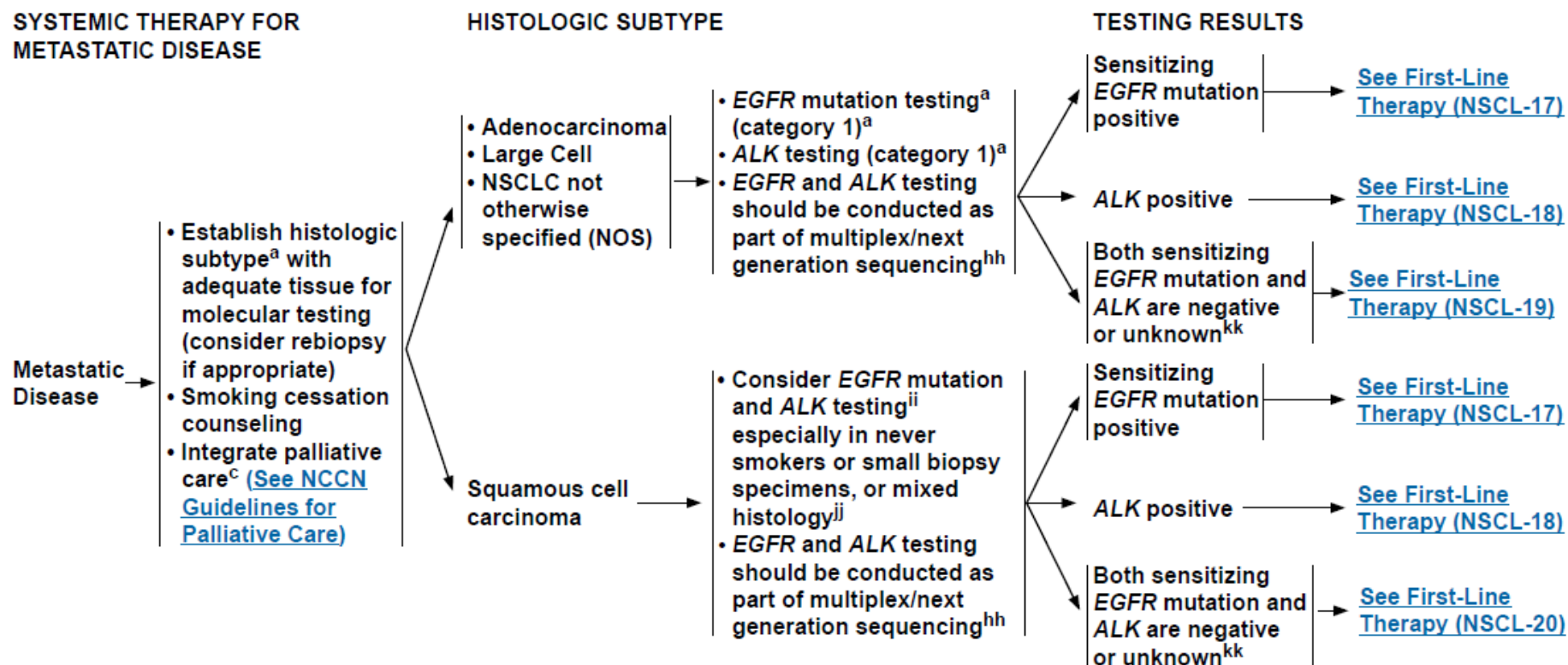
²⁵Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 31. [Epub ahead of print]

²⁶Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl): Abstract LBA109.

†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.

Abbildung 4: aus NCCN 2015

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC DISEASE



^aSee Principles of Pathologic Review (NSCL-A).

^cTemel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742.

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

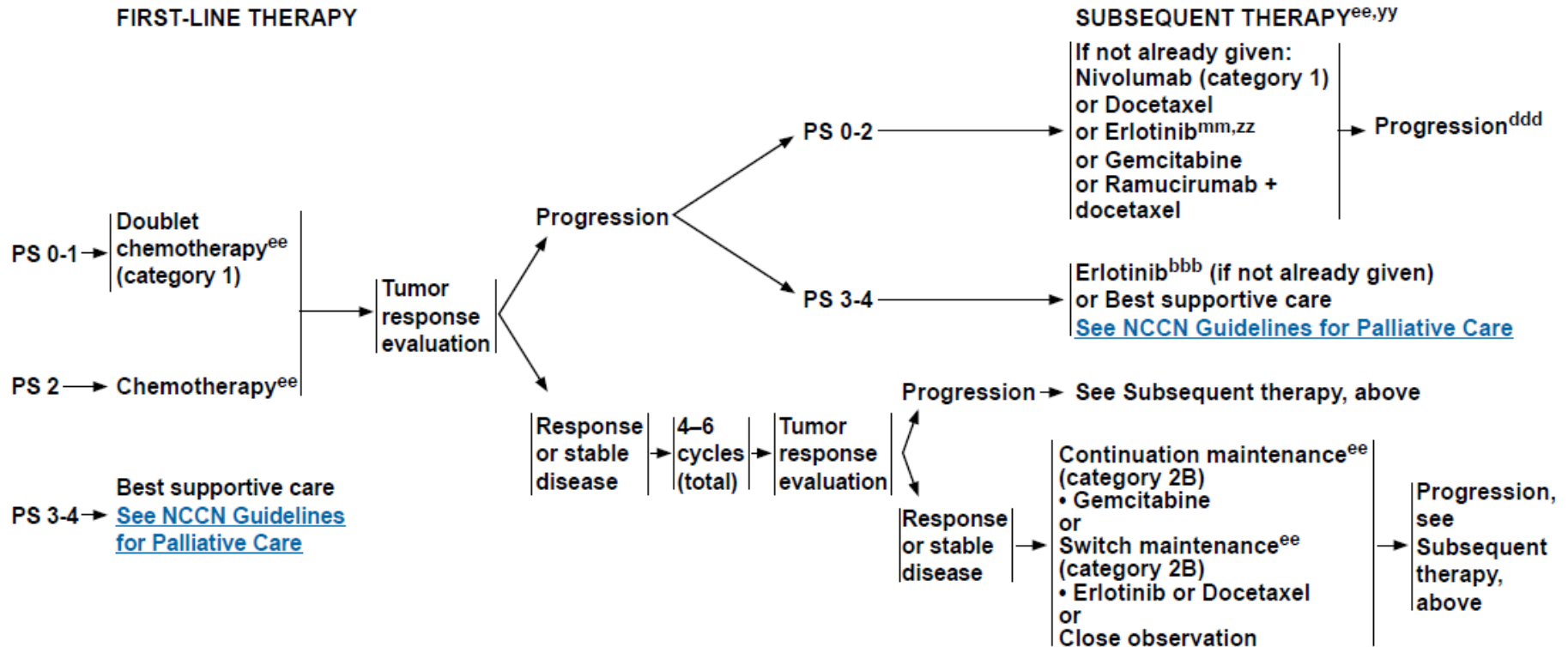
ⁱⁱIn patients with squamous cell carcinoma, the observed incidence of EGFR mutations is 2.7% with a confidence that the true incidence of mutations is less than 3.6%. This frequency of EGFR mutations does not justify routine testing of all tumor specimens. Forbes SA, Bharmra G, Bamford S, et al. The 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.

Abbildung 5: aus NCCN 2015 (Anmerkung FB Med: NSCL-17, -18, -19 verweisen wieder auf die Abbildungen 2 bis 4)

SQUAMOUS CELL CARCINOMA^{vv}



^{ee}[See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\).](#)

^{mm}In areas of the world where gefitinib is available, it may be used in place of erlotinib.

^{vv}Consider additional mutational testing if only EGFR and ALK were performed. [See Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations \(NSCL-H\).](#)

^{yy}Chemotherapy preferred in this setting. Grassino M, Martelli O, Brogini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second line treatment of patients with advanced NSCLC and wild type EGFR tumors (TAILOR): a randomized trial. Lancet Oncol 2013; 14:981-988.

^{zz}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. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker stratified, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15:713-21.

^{bbb}Erlotinib may be considered for PS 3 and 4 patients with sensitizing EGFR mutations.

^{ddd}If not already given, options for PS 0-2 include erlotinib, nivolumab, docetaxel (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.

Abbildung 6: aus NCCN 2015 (Anmerkung FB Med: Seite NSCL-20 der Leitlinie)



Table 1—Strength of the Recommendations Grading System

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

Abbildung 7: aus Socinski MA et al., 2013.

Table 1
Level of evidence and strength of recommendation.

Level of evidence	Strength of recommendation
Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from observational studies
IV	Evidence from expert committee reports or experts

Abbildung 8: aus de Marinis F et al., 2011

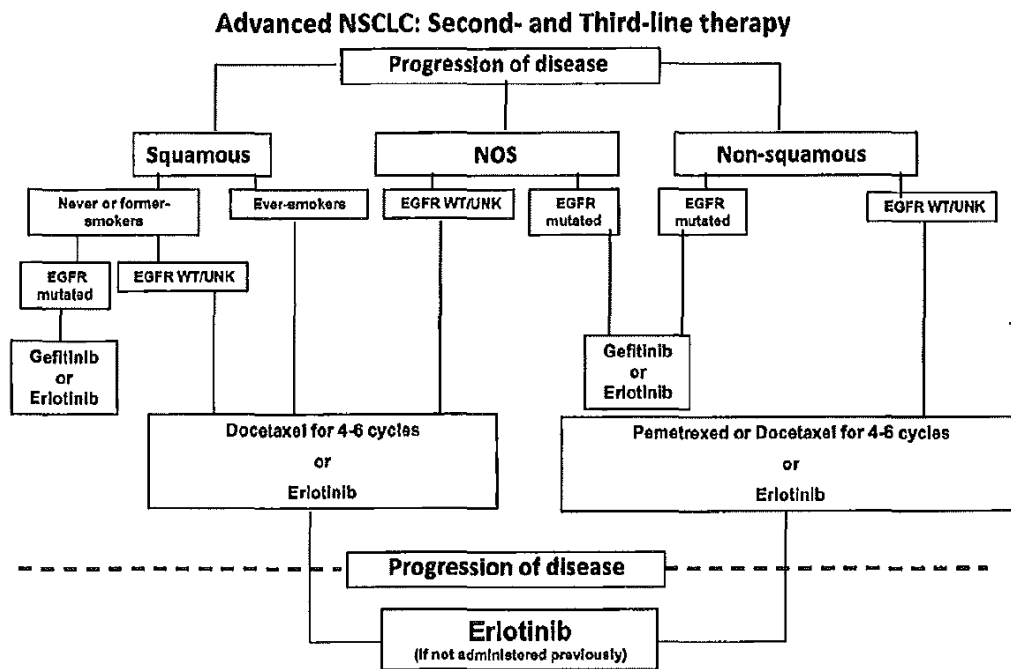


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

Abbildung 9: aus de Marinis F et al., 2011.

Table 1. Summary of Recommendations	
Recommendation	Summary
A. First-line chemotherapy	
A1	Evidence supports use of chemotherapy in patients with stage IV* NSCLC with ECOG/Zubrod performance status of 0, 1, possibly 2
A2	In patients with performance status of 0 or 1, evidence supports using combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy; platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate and marginally superior in OS; nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy; recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy
A3	Available data support use of single-agent chemotherapy in patients with performance status of 2; data are insufficient to make recommendation for or against using combination of two cytotoxic drugs in patients with performance status of 2
A4	Evidence does not support selection of specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone
A5	Choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable; drugs that may be combined with platinum include third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine; evidence suggests cisplatin combinations result in higher response rates than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents; carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia
A6	In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is stable but not responding to treatment; two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles; for patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered; limitations of this data are such that break from cytotoxic chemotherapy after fixed course is also acceptable, with initiation of second-line chemotherapy at disease progression
A7	In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy; in unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy; first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating <i>EGFR</i> mutations; if <i>EGFR</i> mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred (see A2)
A8	On basis of results of one large phase III RCT, update committee recommends addition of bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks) to carboplatin/paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG performance status > 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension; bevacizumab may be continued as tolerated until disease progression
A9	On basis of results of one large phase III RCT, clinicians may consider addition of cetuximab to cisplatin/vinorelbine in first-line therapy in patients with <i>EGFR</i> -positive tumor as measured by immunohistochemistry; cetuximab may be continued as tolerated until disease progression
B. Second-line chemotherapy	
B1	Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy
B2	Evidence does not support selection of specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone
C. Third-line chemotherapy	
C1	When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with performance status of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib
C2	Data are not sufficient to make recommendation for or against using cytotoxic drug as third-line therapy; these patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care
D. Molecular analysis	
D1	Evidence is insufficient to recommend routine use of molecular markers† to select systemic treatment in patients with metastatic NSCLC
D2	To obtain tissue for more accurate histologic classification or investigational purposes, update committee supports reasonable efforts to obtain more tissue than that contained in routine cytology specimen
NOTE. Bold font indicates 2011 focused update changes. Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; RCT, randomized clinical trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor. *As defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project, for the 7th edition of the TNM Classification of Malignant tumors.^{10a} †In April 2011, ASCO issued a Provisional Clinical Opinion regarding EGFR testing; it will be incorporated into future updates of NSCLC guideline: On the basis of the results of five phase III RCTs, patients with NSCLC who are being considered for first-line therapy with an EGFR TKI (patients who have not previously received chemotherapy or an EGFR TKI) should have their tumor tested for <i>EGFR</i> mutations to determine whether an EGFR TKI or chemotherapy is appropriate first-line therapy (http://www.asco.org/pco/egfr).	

Abbildung 10: aus Azzoli CG et al., 2010.

Table 1 Trial and Patient Characteristics (Based on All Randomized Patients)

Trial	Accrual Period	Patient n	TKI	Control	Median Age (Range)	Sex (% Female)	PS (% 0/1)	Ethnicity	Smoking History (% Never)	Histology (% Adenocarcinoma)	Patients With Known EGFR Status (% of Total Randomized)	EGFR Mutation, n (% of Total With Known Status)	EGFR Wild Type, n (% of Total With Known Status)
Trials of Second-Line Treatment													
SIGN ²⁶	2003-2004	141	Gefitinib	Docetaxel	61 (29-85)	30	67	Western	25	Unknown	NR	NR	NR
V-15-32 ²⁷	2003-2006	489 (387 ^a)	Gefitinib	Docetaxel	Unknown	38	96	Asian	32	78	57 (12)	31 (55)	26 (45)
Hertst et al ²⁸	2004-2005	79	Erlotinib	Docetaxel or pemetrexed with bevacizumab	65.5 (40-88)	49	100	Western	13	78	30 (38)	1 (3)	29 (97)
INTEREST ²⁹	2004-2006	1466 (1316 ^b)	Gefitinib	Docetaxel	60.5 (20-84)	35	88	Western	20	54	267 (18)	38 (14)	229 (86)
ISTANA ³⁰	2005-2006	161	Gefitinib	Docetaxel	57.5 (20-74)	38	93	Asian	41	68	NR	NR	NR
Li et al ³⁶	2006-2008	98	Gefitinib	Docetaxel	Unknown	Unknown	Unknown	Asian	Unknown	Unknown	NR	NR	NR
TITAN ³¹	2006-2010	424	Erlotinib	Docetaxel or pemetrexed	59 (22-79)	24	80	Western	17	50	160 (38)	11 (7)	149 (93)
HORG ³²	2006-2010	332	Erlotinib	Pemetrexed	65.5 (37-86)	18	85	Western	16	77 (non-sq)	NR	NR	NR
CTONG 0806 ^{33,b}	2009-2012	157	Gefitinib	Pemetrexed	56.5 (24-78)	36	100	Asian	49	96	157 (100)	Only WT patients	157 (100)
TAILOR ³⁴	2007-2012	219	Erlotinib	Docetaxel	66.5 (35-83)	31	91	Western	22	68 (greater % in TKI arm)	219 (100)	Only WT patients	219 (100)
KCSG-LU08-01 ³³	2008-2010	135	Gefitinib	Pemetrexed	61 (30-78) (younger in TKI arm)	85	91	Western	100	100	71 (53)	33 (46)	38 (54)
PROSE ³⁴	2008-2012	263	Erlotinib	Docetaxel or pemetrexed	66 (33-85)	27	94	Western	14	88 (non-sq)	177 (67)	14 (8)	163 (92)
DELTA ³⁵	2009-2012	301	Erlotinib	Docetaxel	67.5 (31-85)	29	96	Asian	25	69	255	51 (20)	199 (78)
Li et al ^{37,3}	2008-2014	123	Erlotinib	Pemetrexed	54.5 (30-75)	36	94	Asian	26	100	123 (100)	Only WT patients	123 (100)
Total		4388 (4136)									1516 (35)	179 (12)	1332 (88)
Trials of Maintenance Treatment													
SATURN ³⁸	2005-2008	889	Erlotinib	Placebo	60 (30-83)	26	100%	Western	17	45	368 (41)	40 (11)	328 (89)
IFCT-GFPC 0502 (NCT00300586) ³⁹	2006-2009	310 ^c	Erlotinib	Observation	58 (36-72)	27	100%	Western	9	65	114 (37)	8 (7)	106 (93)
EORTC 08021 ⁴⁰	2004-2009	173	Gefitinib	Placebo	61 (28-80)	23	94%	Western	22	51	NR	NR	NR

Abbildung 11: Studiencharakteristika nach Vale CL, et al. 2015
Table 1 Continued

Trial	Accrual Period	Patient n	TKI	Control	Median Age (Range)	Sex (% Female)	PS (% 0/1)	Ethnicity	Smoking History (% Never)	Histology (% Adenocarcinoma)	Patients With Known EGFR Status (% of Total Randomized)	EGFR Mutation, n (% of Total With Known Status)	EGFR Wild Type, n (% of Total With Known Status)
INFORM ⁴¹	2008-2009	296	Gefitinib	Placebo	55 (20-75)	41	98%	Asian	54	71	79 (27)	30 (38)	49 (62)
SWOG S023 ⁴²	2001-2005	261	Gefitinib	Placebo	61 (24-81)	37	96%	Western	Unknown	31	NR	NR	NR
ATLAS ^{43,d}	2005-2008	768	Erlotinib	Placebo	64 (range unknown)	48	100%	Western	16	81	347 (45) ^e	52 (15)	295 (85)
Total		2697									908 (34)	130 (14)	778 (86)

Abbreviations: ATLAS = Avasin Tarceva Lung Adenocarcinoma Study; CTONG = Chinese Thoracic Oncology Group; DELTA = Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial; EGFR = epidermal growth factor receptor; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HORG = Hellenic Oncology Research Group; IFCT-GFPC = Partenariat Intergrupe Francophone de Cancérologie Thoracique-Group Français de Pneumo-Cancérologie; INFORM = Iressa in NSCLC FOR Maintenance; INTEREST = IRESSA Non-small-cell lung cancer Trial Evaluating Response and Survival against Taxotere; ISTANA = Iressa as Second-line Therapy in Advanced NSCLC; KCSG = Korean Cancer Study Group; non-sq = Non-Squamous; PROSE = Predicting Response to Second-Line Therapy Using Erlotinib; PS = performance status; SATURN = Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC; SIGN = Second-line Indication of Gefitinib in NSCLC; SWOG = South West Oncology Group; TAILOR = Tarceva Italian Lung Optimization Trial; TITAN = Tarceva In Treatment of Advanced NSCLC; TKI = tyrosine kinase inhibitor; WT = wild type.

^aProgression-free survival analyses for patient number in parentheses, but patient characteristics reported for all patients.

^bOnly randomized patients with wild type EGFR.

^cThree-arm trial including 464 randomized patients but only 2 arms included here.

^dIncludes bevacizumab in both arms.

^eTotal for progression-free survival, total for overall survival is 345.

Abbildung 12: Studiencharakteristika nach Vale CL, et al. 2015