



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Entrectinib

Vom 18. Februar 2021

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	14
4. Verfahrensablauf.....	14
5. Beschluss.....	16
6. Anhang.....	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	20
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>23</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	23
2. Bewertungsentscheidung.....	23
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	23
2.2 Nutzenbewertung .....	23
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	23
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	23
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	23
2.2.4 Therapiekosten .....	23
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ....</b>	<b>24</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	25
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	29
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	29
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	31
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	31
5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....	65

5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	71
5.4	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH .....	77
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	81
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	97
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>102</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	102
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	117

## **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 folgenden 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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Entrectinib ist der 1. September 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die

Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Entrectinib 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 Entrectinib (Rozlytrek) gemäß Fachinformation**

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):**

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die nicht mit ROS1-Inhibitoren vorbehandelt wurden

- Crizotinib

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Da das ROS1-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinom in der Regel keine aktivierenden EGFR-Mutationen oder und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Bislang stehen mit Entrectinib und Crizotinib die einzigen Arzneimittel zur Verfügung, die explizit zur Behandlung des ROS1-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen sind. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Einschränkungen hinsichtlich EGRF-Mutation und Histologie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, Erlotinib, Lorlatinib, Nintedanib, Atezolizumab, Bevacizumab, Nivolumab, Durvalumab, Pembrolizumab und Ramucirumab.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3.

Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

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

- Brigatinib: Beschluss vom 15.10.2020
- Atezolizumab: Beschlüsse vom 02.04.2020
- Lorlatinib: Beschluss vom 22.11.2019
- Pembrolizumab: Beschluss vom 19.09.2019
- Brigatinib: Beschluss vom 04.07.2019
- Durvalumab: Beschluss vom 04.04.2019
- Alectinib: Beschluss vom 21.06.2018

- Alectinib: Beschluss vom 19.10.2017
- Atezolizumab: Beschluss vom 16.03.2018
- Ceritinib: Beschluss vom 01.02.2018
- Dabrafenib: Beschluss vom 19.10.2017
- Trametinib: Beschluss vom 19.10.2017
- Pembrolizumab: Beschluss vom 03.08.2017
- Ceritinib: Beschluss vom 16.03.2017
- Crizotinib: Beschluss vom 16.06.2016
- Crizotinib: Beschluss vom 16.03.2017
- Pembrolizumab: Beschluss vom 02.02.2017
- Crizotinib: Beschluss vom 15.12.2016
- Nivolumab: Beschluss vom 20.10.2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 01.09.2016
- Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

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

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In relevanten Leitlinien wird für Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC einhellig Crizotinib als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Crizotinib ist neben Entrectinib das einzige Arzneimittel, das explizit zur Behandlung des ROS1-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen ist. Die Evidenz für Crizotinib in der vorliegenden Therapiesituation ist jedoch limitiert und beruht auf den Ergebnissen nicht-vergleichender Studien.

In der Nutzenbewertung konnte für Crizotinib zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms für nicht-vorbehandelte Patienten kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 16. März 2017), da in der Gesamtschau keine Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichten.

Für die anderen im Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassenen Arzneimittel ist die Evidenz bezüglich des ROS1-positiven NSCLC ebenfalls limitiert und die entsprechenden Behandlungsoptionen werden in Leitlinien nicht bzw. weniger stark empfohlen.

Auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen, die den Stellenwert von Crizotinib in der Versorgung bestätigen, hat der G-BA daher für nicht mit ROS1-Inhibitor-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 Entrectinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Entrectinib gegenüber Crizotinib ist nicht belegt.

Begründung:

#### Datenbasis:

Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Entrectinib herangezogen. Hierbei handelt es sich um die Studie STARTRK-2, in die erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen wurden. Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armigen Entrectinib-Studien STARTRK-1, ALKA-372-001 und STARTRK-NG ergänzend dar.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Crizotinib stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Daten von Crizotinib-behandelten Patienten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron-Health dar. Zudem schließt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armige Studie EUCROSS ein.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer zudem erneut Analysen zum indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib ein. Hierbei stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie STARTRK-2 vom jüngsten Datenschnitt dar.

#### *STARTRK-2*

Die Studie STARTRK-2 ist eine seit November 2015 laufende, nicht kontrollierte, multizentrische Basket-Studie der Phase II. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und Nachweis einer NTRK1/2/3, C-ros Oncogene 1 (ROS1)- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Genumlagerung eingeschlossen. Die Patienten mit entsprechender Genumlagerung durften, mit Ausnahme von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), zuvor jeweils nicht mit Tyrosin-Rezeptor-Kinase (TRK-), ROS1- bzw. ALK-Inhibitoren behandelt worden sein. Zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patienten mit ROS1-positiven NSCLC heran, die noch keinen ROS1-Inhibitor erhalten haben.

Zum Datenschnitt vom 31.10.18 wurden 180 Patienten mit ROS-1-positiven NSCLC in die Studie STARTRK-2 eingeschlossen und mit Entrectinib behandelt.

#### *Datenschnitte und Auswertungspopulationen der STARTRK-2*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Studie STARTRK-2 verschiedene Datenschnitte und Auswertungspopulationen vor. Dabei zieht der pharmazeutische Unternehmer die beiden Auswertungspopulationen ROS1 EE (ROS1 Wirksamkeitsset; ROS1 Efficacy evaluable) und ROS1 SE (ROS1 Verträglichkeitsset; ROS1 Safety evaluable) für die Nutzenbewertung heran. Die Auswertungspopulation ROS1 EE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorien

Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 01.05.2019: N = 78, bzw. N = 145; siehe unten). Die Auswertungspopulation ROS1 SE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 180).

Für den Datenschnitt vom 01.05.2019 liegen im Dossier zwei Auswertungspopulationen in Abhängigkeit vom Enrollment cut-off date (ECOD) vor.

Die Aufnahme der Patienten in die 1. Auswertungspopulation erfolgte bis zum ECOD 30.11.2017 (ROS EE N = 78). Die Aufnahme der Patienten in die 2. Auswertungspopulation erfolgte bis zum 31.10.2018 (ROS EE N = 145)

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner schriftlichen Stellungnahme klargestellt, dass in den Auswertungspopulationen zu den Endpunkten alle bis zum jeweiligen ECOD eingeschlossenen Patienten enthalten sind, unabhängig davon, ob die Patienten auf die Behandlung mit Entrectinib ansprachen, die Studie abbrachen, progredient waren oder verstarben. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss von Patienten, die erst nach dem ECOD eingeschlossen wurden, mit einer ausreichenden Nachbeobachtungszeit für die Analyse des primären Endpunkts objektive Ansprechrates. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer mit den mit der Stellungnahme eingereichten Angaben zum Patientenfluss zum Datenschnitt vom 01.05.2019 (ECOD 31.10.2018) die Ausschlussgründe zur Bildung der Auswertungspopulationen mit entsprechenden Angaben zur Anzahl der hierdurch ausgeschlossenen Patienten dargelegt. Mit den mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Informationen ist die Zusammensetzung der Auswertungspopulation somit hinreichend nachvollziehbar. Dennoch ist anzumerken, dass unabhängig davon, ob die Einschränkung der Auswertungspopulation für den primären Endpunkt angemessen ist, der Ausschluss von Patienten für andere Endpunkte wie beispielsweise das Gesamtüberleben nicht sachgerecht ist.

#### *Gepoolte Analyse STARTRK-2, STARTRK-1 und ALKA372-001*

Zudem wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend eine gepoolte Analyse der Auswertungspopulationen ROS1 EE (1. Auswertungspopulation; N = 78) bzw. ROS1 SE (N = 180) der Studie STARTRK-2 und einzelnen weiteren erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten ROS1-positiven, ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der Phase I-Studien STARTRK-1 und ALKA372-001, dargestellt. In die gepoolte Analyse gingen Patienten ein, die eine Dosierung von  $\geq 600$  mg Entrectinib erhalten haben. Vor diesem Hintergrund werden die gepoolten Analysen nicht weiter betrachtet, da unklar ist, ob in diese Analyse auch Patienten eingeschlossen wurden, die eine nicht zulassungskonforme Dosierung  $> 600$  mg erhalten haben.

#### Vergleichsdaten

Bei der Zulassungsstudie STARTRK-2 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Entrectinib verglichen werden könnten.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Crizotinib stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Daten von Crizotinib-behandelten Patienten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron-Health dar. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Zudem schließt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, 1-armige Phase II-Studie EUCROSS ein. Für die Studienpopulation der EUCROSS Studie liegen ausschließlich aggregierte Daten vor. In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC eingeschlossen und mit Crizotinib behandelt. Eine Vorbehandlung mit ALK- oder ROS1-Inhibitoren war nicht erlaubt.

Für den indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie STARTRK-2 zum Datenschnitt vom 01.05.19 (ECOD

30.11.17; N = 78) den Daten der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) mittels Propensity-Score-Analyse bzw. den Analysen der Studie EUCROSS (N = 30) mit der Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Methode gegenüber. Im Dossier werden hierbei jeweils ausschließlich Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS dargestellt.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Entrectinib zieht der pharmazeutische Unternehmer zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS primär die Ergebnisse aus dem Vergleich gegenüber der Flatiron-Health-Datenbank heran. Für weitere Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der Studie STARTRK-2 dargestellt, ohne einen Vergleich gegenüber Crizotinib vorzunehmen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen führt der pharmazeutische Unternehmer einen deskriptiven Vergleich gegenüber Crizotinib für ausgewählte UEs durch.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer zudem erneut Analysen zum indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib ein. Hierbei stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie STARTRK-2 zum jüngsten Datenschnitt vom 01.05.2019 (ECOD 31.10.18; N = 145) den Daten der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) mittels Propensity-Score-Analyse bzw. den Analysen der Studie EUCROSS (N = 30) mit der Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Methode gegenüber. Der pharmazeutische Unternehmer stellt hierbei jeweils ausschließlich Daten zu dem Endpunkt Gesamtüberleben dar.

### Bewertung

Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung eines Wirkstoffes zum ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.

Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Entrectinib vorgelegt, jedoch ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.

Bei den im Dossier sowie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten indirekten Vergleichen zum Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Dass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse vorliegen könnte, zeigt sich vor dem Hintergrund, dass sich die Überlebenszeitanalysen von den Crizotinib-behandelten Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.

Zudem ist die Übertragbarkeit der Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund struktureller Unterschiede der Gesundheitssysteme fraglich und wurde auch von Seiten der Stellungnehmer thematisiert.

## Fazit

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Zudem ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des vorliegenden indirekten Vergleichs nicht möglich.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.

### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Entrectinib im Anwendungsgebiet ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt für die vorliegende Bewertung aus der Studie STARTRK-2 Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Therapie Crizotinib vor. Weitere Endpunkte zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen werden nicht oder nur deskriptiv im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer plant eine offene randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie mit Crizotinib als Komparator.

Vor diesem Hintergrund, dass vergleichende Daten für Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib im Anwendungsgebiet ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom vorliegen.

Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie MO41552 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.12.2027 als angemessen erachtet.

#### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der für das 4. Quartal des Jahres 2027 erwarteten Analysen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der im April 2021 beginnenden Studie MO41552 vorgelegt werden.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Entrectinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Entrectinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Entrectinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rozlytrek mit dem Wirkstoff Entrectinib.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Rozlytrek ist zugelassen als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib vom G-BA bestimmt.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zur Behandlung mit Entrectinib vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer geht von einer Spanne von 462-1274 GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation aus.

Über folgende Rechenschritte wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation hergeleitet:

1) Die Anzahl der neu erkrankten Patienten mit Lungenkarzinom liegt ungefähr bei 61.408 Patienten (25.411 Frauen und 35.998 Männer) für das Betrachtungsjahr 2020.

2) Der Anteil der Frauen mit NSCLC liegt ungefähr bei 75,2 % – 78,2 %. Der Anteil der Männer mit NSCLC liegt bei ungefähr 79,8 % – 82,5 %.

3a) Davon befinden sich ungefähr 60,2 % – 66,5 % Frauen und 60,2 % – 64,2 % Männer im Stadium IIIB / IV bei Erstdiagnose.

3b) Der Anteil von Patienten mit NSCLC, die in einem früheren Stadium (I bis IIIA) diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf ins Stadium IV progredieren liegt bei ungefähr 14,0 % - 15,8 %.

4) Bezogen auf die Summe der Patientenanteile von 3a und 3b haben 1,5 % – 3,7 % der Patienten ein ROS1-positives fortgeschrittenes NSCLC im Stadium IIIB / IV.

5) Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils der Patienten in Höhe von 87,7 % befindet sich ungefähr eine Anzahl von 462 bis 1274 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier erscheint insgesamt plausibel, ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt ist für die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patienten von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen.

Dies liegt darin begründet, dass durch das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers diejenigen Patienten vernachlässigt werden, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber vor dem Betrachtungsjahr 2020 keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

### **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 Rozlytrek (Wirkstoff: Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligen 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.

Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC erforderlich. Ein ROS1-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

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

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die

Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Entrectinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Crizotinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Entrectinib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	365	1095 x 200 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Crizotinib	250 mg	500 mg	2 x 250 mg	365	730 x 250 mg

#### Kosten:

##### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Entrectinib 200 mg	90 HKP	9.740,41 €	1,77 €	553,00 €	9.185,64 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Crizotinib 250 mg	60 HKP	5.425,95 €	1,77 €	0,00 €	5.424,18 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. November 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die Arbeitsgruppe § 35a hat in ihrer Sitzung am 17. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 5. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Entrectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2020 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 Entrectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2021 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Januar 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juni 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021 13. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Januar 2021 2. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

**Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges  
Lungenkarzinom)**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 21. Januar 2021 (BAnz AT 14.04.2021 B8) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Entrectinib wie folgt ergänzt:**

## **Entrectinib**

Beschluss vom: 18. Februar 2021  
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021  
BAnz AT 28.04.2021 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Juli 2020):**

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):**

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die nicht mit ROS1-Inhibitoren vorbehandelt wurden

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Crizotinib

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber Crizotinib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

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

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.            n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

ca. 462–1274 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 Rozlytrek (Wirkstoff: Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligen 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.

Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC erforderlich. Ein ROS1-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Entrectinib	111.758,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Crizotinib	65.994,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.**

**Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31.12.2027 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Entrectinib**  
**(ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)**

**Vom 18. Februar 2021**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 21. Januar 2021 (BAnz AT 14.04.2021 B8) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Entrectinib wie folgt ergänzt:

### **Entrectinib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Juli 2020):

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben,
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Februar 2020):

Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die nicht mit ROS1-Inhibitoren vorbehandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Crizotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber Crizotinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 462 bis 1 274 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 Rozlytrek (Wirkstoff: Entrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Entrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligen 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.

Ein validierter Test ist für die Auswahl der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC erforderlich. Ein ROS1-positiver Status muss vor Einleitung der Therapie mit Entrectinib bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Entrectinib	111 758,62 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Crizotinib	65 994,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Dezember 2027 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Entrectinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Januar 2021 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Entrectinib (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), ROS1-positiv, fort



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Entrectinib (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), ROS1-positiv, fortgeschritten, Erstlinie)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Entrectinib
- **Handelsname:** Rozlytrek
- **Therapeutisches Gebiet:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-558)

#### **Modul 1**

(PDF 431.01 kB)

#### **Modul 2**

(PDF 249.20 kB)

#### **Modul 3**

(PDF 704.78 kB)

#### **Modul 4**

(PDF 9.00 MB)

#### **Modul 4 – Anhang 4-G Teil 1**

(PDF 49.22 MB)

#### **Modul 4 – Anhang 4-G Teil 2**

(PDF 88.69 MB)

#### **Modul 4 – Anhang 4-G Teil 3**

(PDF 77.47 MB)

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
  - Mündliche Anhörung: 12.01.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155.50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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 **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Entrectinib - 2020-09-01-D-558*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 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 Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/587/>

01.12.2020 - Seite 3 von 4



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	22.12.2020
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	10.12.2020
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.12.2020
MSD SHARP & DOHME GMBH	21.12.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	22.12.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft	22.12.2020

### 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
Roche Pharma AG						
Daniels-Trauter, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fecker, Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hoffmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janke, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Niemann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rikeit, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Friedrich, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pieper, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Art, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Mark, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Eberhardt, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft						
Griesinger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Huber, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG**

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Entrectinib/Rozlytrek® 2020-09-01-D-558
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Entrectinib ist ein oral verfügbarer und selektiver Rezeptortyrosin-Kinase-Inhibitor. Entrectinib bietet erstmalig die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit Wirksamkeit im ZNS bei Patienten mit ROS1-positivem, ROS1-Inhibitor-naivem, fortgeschrittenem NSCLC.</p> <p>Im Dossier wurden die Ergebnisse der einarmigen Phase II-Basket-Studie STARTRK-2 zur Behandlung im ROS1-positiven, ROS1-Inhibitor naiven NSCLC dargestellt. Die Auswertungspopulationen wurden korrekt operationalisiert und alle Patienten, die bis zu dem festgesetzten Stichtag (Enrollment cut-off date) in die Studie eingeschlossen waren, ausgewertet (vgl. Abschnitt A).</p> <p>Rund zwei Drittel (65,5 %) der Patienten zeigten ein Ansprechen auf die Therapie mit Entrectinib. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug über 14 Monate (14,9). Insgesamt wurde ein medianes Gesamtüberleben von mehr als 2,5 Jahren erreicht. Entrectinib zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib einen Vorteil im Gesamtüberleben (Ergebnis indirekter Vergleiche, vgl. Abschnitt C).</p> <p>Entrectinib zeigt bei Patienten mit ZNS-Läsionen eine intrakranielle Ansprechrate von 77,3 % und eine mediane Ansprechdauer von über einem Jahr (12,9 Monate). Zudem haben bisher nur 3 von 105 Patienten mit ROS1-positiven NSCLC aus den Phase I und Phase II-Studien zu Entrectinib ohne ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn eine neu aufgetretene ZNS-Läsion entwickelt. Dies deutet auf einen protektiven Effekt von Entrectinib auf die Entstehung von ZNS-Metastasen hin (vgl. Abschnitt B). Die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>beobachteten unerwünschten Ereignisse waren oftmals milder oder moderater Ausprägung (UE Grad 1 und Grad 2). Die Mehrheit der UE Grad 3 und 4 sowie der schwerwiegenden UE war reversibel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (93,3% aller ROS1+ NSCLC Patienten in STARTRK-2, die eine Dosis Entrectinib erhielten) konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen und brach die Therapie nicht ab. Die Verträglichkeit von Entrectinib ist gut und das Sicherheitsprofil ist für einen Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor erwartbar.</p> <p><b>In der Gesamtschau zeigt sich für Entrectinib ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib beim ROS1-positiven NSCLC.</b></p>	
<p><b>II. Die Auswertungs-Population ist korrekt operationalisiert</b></p> <p>Die Auswertung der Studiendaten für Entrectinib erfolgte aus der laufenden und rekrutierenden Studie STARTRK-2. Um die Effektivität von Entrectinib adäquat beurteilen zu können, wurde in Rücksprache mit der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) ein follow-up (Nachbeobachtungszeit) von 12 Monaten nach der ersten Einschätzung eines Ansprechens festgelegt (1). Um dies zu gewährleisten wurden Patienten ausgewertet, die bis zu einem Stichtag in die Studie eingeschlossen worden waren (Enrollment cut off date; ECOD). Die Auswertung dieser Patientenkohorte erfolgte dann zu einem späteren Zeitpunkt (Clinical cut off date; CCOD). Patienten, die die Studie abbrachen, progredient wurden oder verstorben sind, können in diesen Analysen ein kürzeres individuelles follow-up haben, werden aber für die Wirksamkeit analysiert. Patienten, die nicht ansprechen, werden selbstverständlich auch in der Analysepopulation zur Wirksamkeit berücksichtigt. Die (durch Lage von ECOD und CCOD definierte) Nachbeobachtungszeit ist daher nicht als patientenindividuelle Zeitspanne zu sehen,</p>	<p><i>Datenschnitte und Auswertungspopulationen der STARTRK-2</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Studie STARTRK-2 verschiedene Datenschnitte und Auswertungspopulationen vor. Dabei zieht der pharmazeutische Unternehmer die beiden Auswertungspopulationen ROS1 EE (ROS1 Wirksamkeitsset; ROS1 Efficacy evaluable) und ROS1 SE (ROS1 Verträglichkeitsset; ROS1 Safety evaluable) für die Nutzenbewertung heran. Die Auswertungspopulation ROS1 EE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 01.05.2019: N = 78, bzw. N = 145; siehe unten). Die Auswertungspopulation ROS1 SE verwendet der pharmazeutische Unternehmer für Analysen zu Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 31.10.2018: N = 180).</p>

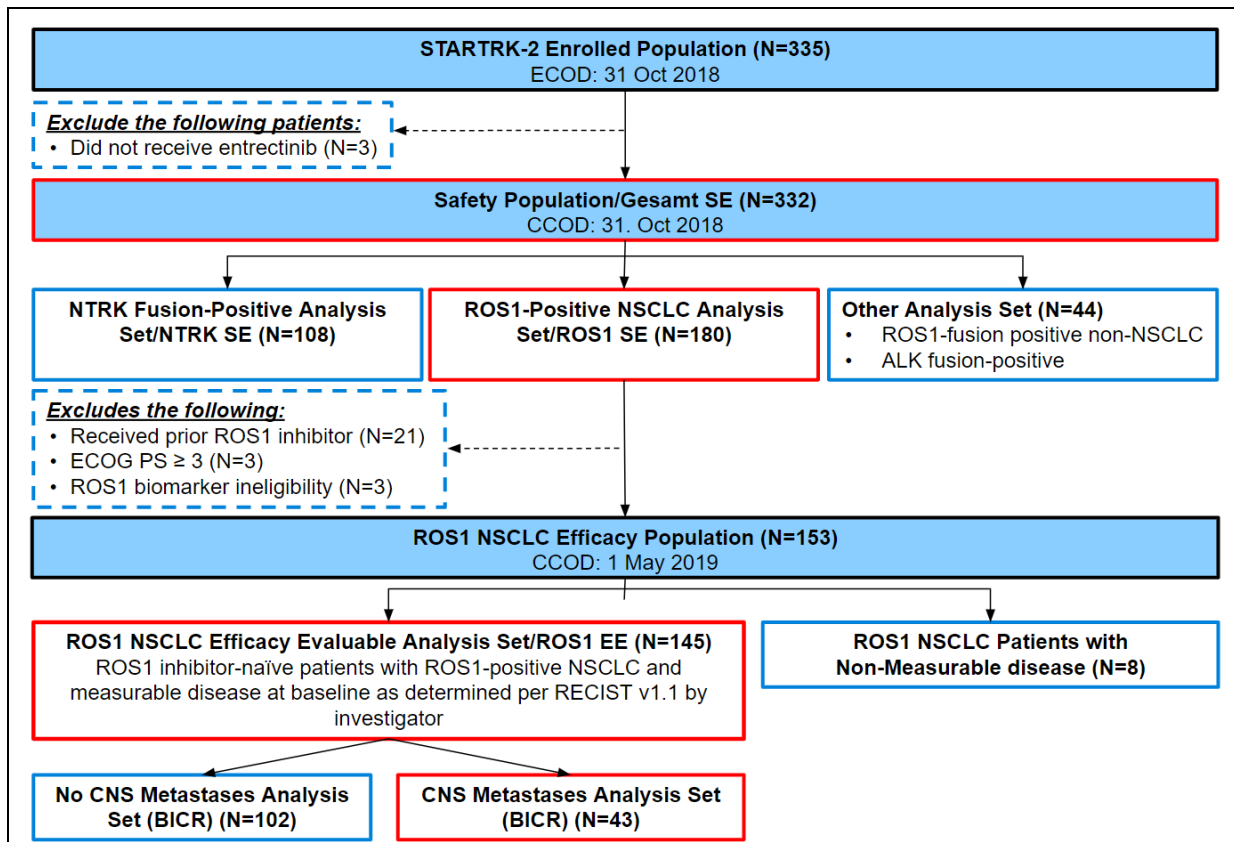
sondern als Stichtag für die Bildung der Analysepopulation mit notwendiger Nachbeobachtungszeit zur Auswertung des primären Endpunktes innerhalb der noch laufenden Studie. Entgegen der Kommentierung des IQWiGs wurden also alle Patienten, die bis zu dem Stichtag 31. Oktober 2018 (ECOD) in die STARTRK-2 Studie eingeschlossen wurden, berücksichtigt und alle Endpunkte ausgewertet. Es kam zu keiner Selektion von Patienten mit einem Tumor Ansprechen. Dies ist durch die Wortwahl in Modul 4 möglicherweise missverständlich dargestellt.

Für den jüngsten Datenschnitt (EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit) wurde auf Verlangen der EMA ein Zeitraum von 6 Monaten zwischen ECOD und CCOD gelegt. Weitere Details zum Patientenfluss des jüngsten Datenschnitts werden im Folgenden beschrieben.

Für den Datenschnitt vom 01.05.2019 liegen im Dossier zwei Auswertungspopulationen in Abhängigkeit vom Enrollment cut-off date (ECOD) vor.

Die Aufnahme der Patienten in die 1. Auswertungspopulation erfolgte bis zum ECOD 30.11.2017 (ROS EE N = 78). Die Aufnahme der Patienten in die 2. Auswertungspopulation erfolgte bis zum 31.10.2018 (ROS EE N = 145)

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner schriftlichen Stellungnahme klargestellt, dass in den Auswertungspopulationen zu den Endpunkten alle bis zum jeweiligen ECOD eingeschlossenen Patienten enthalten sind, unabhängig davon, ob die Patienten auf die Behandlung mit Entrectinib ansprachen, die Studie abbrachen, progredient waren oder verstarben. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss von Patienten, die erst nach dem ECOD eingeschlossen wurden, mit einer ausreichenden Nachbeobachtungszeit für die Analyse des primären Endpunkts objektive Ansprechrate. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer mit den mit der Stellungnahme eingereichten Angaben zum Patientenfluss zum Datenschnitt vom 01.05.2019 (ECOD 31.10.2018) die Ausschlussgründe zur Bildung der Auswertungspopulationen mit entsprechenden Angaben zur Anzahl der hierdurch ausgeschlossenen Patienten dargelegt. Mit den mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Informationen ist die Zusammensetzung der Auswertungspopulation somit hinreichend nachvollziehbar. Dennoch ist anzumerken, dass unabhängig davon, ob die Einschränkung der Auswertungspopulation für den primären Endpunkt



ECOD: enrollment cut-off date; CCOD: clinical cut-off date; SE: safety evaluable (received at least 1 dose of entrectinib) EE: efficacy evaluable

Abbildung 1: Patientenfluss der STARTRK-2 (Datenschnitt EMA-D194) Gesamt SE: enthält alle eingeschlossenen Patienten, die eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ungeachtet welchem Biomarker-Basket sie zugeordnet waren. ROS1 SE: enthält alle Patienten der Gesamt SE, bei denen ein NSCLC mit ROS1-Fusion nachgewiesen wurde. ROS1 EE: enthält alle Patienten der ROS1 SE, die im Anwendungsgebiet liegen und den Einschlusskriterien der Studie entsprechen. Populationen, die im Dossier dargestellt sind, sind rot markiert.

STARTRK-2 ist eine aktuell laufende Studie, die seit 2013 und auch weiterhin Patienten rekrutiert.

angemessen ist, der Ausschluss von Patienten für andere Endpunkte wie beispielsweise das Gesamtüberleben nicht sachgerecht ist.

Für die Datenauswertung wurden aus der eingeschlossenen Population zwei Analysepopulationen gebildet:

- Analysepopulation zur Verträglichkeit
- Analysepopulation zur Wirksamkeit

Der nutzenbewertungsrelevante und jüngste Datenschnitt (EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit) wurde in Absprache und auf Verlangen der EMA wie folgt gebildet:

### **Analysepopulation zur Verträglichkeit**

Für die Analyse wurden alle Patienten betrachtet, die bis zum Stichtag 31. Oktober 2018 (ECOD, enrollment cut-off date) in STARTRK-2 eingeschlossen waren (N = 335). Patienten, die nach diesem Stichtag rekrutiert wurden, werden in späteren Analysen ausgewertet. Der Analysezeitpunkt (CCOD, clinical cut-off date) für die Auswertung der Verträglichkeit ist der 31. Oktober 2018.

In die **Gesamt safety evaluable (SE)** gingen alle Patienten ein, die eine Dosis Entrectinib erhalten haben (N = 332). Diese Analysepopulation enthält Patienten aller Biomarker-Baskets (NTRK, ROS1, ALK), die in STARTRK-2 eingeschlossen wurden. Drei Patienten, die bis zum ECOD 31. Oktober 2018 eingeschlossen wurden, gingen nicht in die Gesamt SE ein, da sie die Studieneinwilligung zurückzogen, aufgrund nicht-messbarer Erkrankung nicht geeignet waren oder aufgrund erhöhter Leberwerte kein Entrectinib erhalten konnten.

Für die **ROS1 SE** werden nur die Patienten der Gesamt SE betrachtet, bei denen ein ROS1-positives NSCLC nachgewiesen wurde (N = 180).

Die Gesamt SE und ROS1 SE wurden im Dossier dargestellt.

### **Analysepopulation zur Wirksamkeit**

Für die Analyse wurden alle Patienten betrachtet, die bis zum Stichtag 31. Oktober 2018 (ECOD) in STARTRK-2 eingeschlossen waren. Patienten, die nach diesem Stichtag rekrutiert wurden, werden in späteren Analysen ausgewertet. Der Analysezeitpunkt (CCOD) für die Auswertung der Wirksamkeit ist der 01. Mai 2019.

Für die Analyse des primären Endpunktes objektive Ansprechrate (ORR) ist es notwendig,

dass eine ausreichende Nachbeobachtungszeit zwischen Einschluss-Stichtag (enrollment cut-off date, ECOD) und Analysezeitpunkt (clinical cut-off date, CCOD) vorliegt. Dies begründet sich in der Operationalisierung der ORR in der STARTRK-2 Studie: Ein Ansprechen galt erst als bestätigt, wenn es sich nach Dokumentation eines ersten Ansprechens in einer nachfolgenden weiteren Bildgebung ebenfalls zeigte. In STARTRK-2 wurde zum Ende des ersten Behandlungszyklus (entspricht einem Monat) die erste Tumorbewertung nach Beginn der Entrectinib-Behandlung durchgeführt. Im Verlauf der Studie zeigte sich, dass die meisten Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, bereits hier ein Ansprechen zeigten. Die zweite Tumorbewertung fand acht Wochen später, also drei Monate nach Behandlungsbeginn, statt. Hatte ein Patient also bereits nach dem ersten Zyklus angesprochen, wurde bei der zweiten Tumorbewertung das Ansprechen bestätigt und der Patient wurde als sogenannter "Responder" gezählt. Ein Teil der Patienten zeigt jedoch ein späteres Ansprechen in der zweiten Tumorbewertung, eine Bestätigung dieses Ansprechens findet also in der dritten Tumorbewertung, wiederum 8 Wochen später, also 5 Monate nach Behandlungsbeginn statt. Um den primären Endpunkt ORR ohne Verzerrung auswerten zu können, wurde in Rücksprache mit der EMA eine Zeitspanne von 6 Monaten zwischen ECOD und CCOD festgelegt (2). Patienten, die die Studie abbrachen, progredient wurden oder verstorben sind oder Patienten, die erst spät oder nicht ansprachen, können in diesen Analysen ein kürzeres individuelles follow-up haben, werden aber für die Wirksamkeit analysiert. Patienten, die nicht ansprachen, werden selbstverständlich auch in der Analysepopulation zur Wirksamkeit berücksichtigt.

In der dargestellten Analysepopulation zur Wirksamkeit wurden nicht berücksichtigt:

Patienten, die zuvor einen ROS1-Inhibitor erhalten haben (entspricht nicht dem Anwendungsgebiet, n = 21)

Patienten die einen ECOG-Status größer/gleich 3 aufwiesen (entspricht nicht den Einschlusskriterien der Studie, n = 3)

Patienten bei denen weitere onkogene Treibermutationen nachgewiesen wurden oder bei denen die ROS1-Fusion nicht gesichert nachgewiesen werden konnte (biomarker ineligible, n = 3).

Patienten mit nicht messbaren Erkrankungen (entspricht nicht der Effektivitäts-Analysepopulation laut Protokoll, n = 8)

Die so resultierende Analysepopulation **ROS1 EE** (efficacy evaluable) umfasst im jüngsten Datenschnitt 145 Patienten, die im Dossier dargestellt werden.

### **Zusammenfassung**

- In der Analysepopulationen zur Verträglichkeit wurden alle Patienten analysiert, die sich bis zum 31. Oktober 2018 in STARTRK-2 befanden und die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben.
- In der Analysepopulation zur Wirksamkeit wurden am 01. Mai 2019 alle für die Wirksamkeitsanalyse geeigneten Patienten mit ROS1+ NSCLC analysiert, die sich bis zum 31. Oktober 2018 in der Studie befanden. Patienten, die ansprachen, nicht ansprachen, die Studie abbrachen, progredient wurden oder verstarben wurden gleichermaßen berücksichtigt.
- Die Auswertungs-Population ist korrekt operationalisiert

### III. Entrectinib ist im ZNS wirksam

Das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen sowie die Progredienz bestehender ZNS-Metastasen ist von klinischer Relevanz, da sie die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten reduzieren (3, 4). Des Weiteren sind die Therapiemöglichkeiten auf Operationen, Strahlentherapie oder Radiochirurgie limitiert und mit relevanten Nebenwirkungen verbunden (5). Rund ein Viertel (24,6 %) der Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) mit ROS1-Genfusion (ROS1+) zeigen laut Analysen des CRISP Registers vor der ersten palliativen Therapielinie bereits eine ZNS-Metastasierung (6). Die ZNS-Metastasierungsrate in STARTRK-2 bei Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC lag mit 29,7 % sogar etwas höher (7). In den publizierten prospektiven Phase II-Studien zu Crizotinib im ROS1+ NSCLC finden sich ZNS-Metastasierungsraten von etwa 20 % über alle Linien hinweg (8–10). Dies zeigt, dass das ZNS bei ROS1+ NSCLC ein häufig betroffener Metastasierungsort ist.

Crizotinib verfügt als Substrat des P-gp-Efflux-Transporters nur über eine geringe Penetration der Blut-Hirnschranke und somit vermutlich eine begrenzte Wirkung auf ZNS-Metastasen (11–14). Die Datenlage aus klinischen Studien zur ZNS-Wirksamkeit von Crizotinib beim ROS1+ NSCLC ist nicht ausreichend, da die pivotalen Studien in diesem Anwendungsgebiet weder konkrete intrakranielle Ansprechraten noch intrakranielle time-to event Analysen berichtet haben (9, 10, 15). Es ist darüber hinaus entscheidend, sich bei ROS1-positiven NSCLC-Patienten nicht nur die Frage nach ZNS-Metastasierung zu Baseline zu stellen, sondern auch nach dem Auftreten von ZNS-Metastasen unter einer Therapie. Auch hier sind die verfügbaren Daten zu Crizotinib begrenzt, da der Ort des Progresses und damit das Neuauftreten von ZNS-Metastasierungen in den pivotalen Studien nicht berichtet wurde (9, 10, 15). In einer retrospektiven Analyse von 17 ROS1+ NSCLC Patienten mit metastasierter Erkrankung konnte Patil et al zeigen, dass Patienten ohne ZNS-Metastasen vor Beginn der Therapie mit Crizotinib, im Verlauf von 24 Monaten unter Crizotinib in 50 % eine neue ZNS-Metastasierung entwickelten (16).

Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Entrectinib wurde mit dem Ziel entwickelt, die Blut-Hirnschranke zu passieren und als nur schwaches Substrat des P-gp-Efflux-Transporters effektiv im ZNS-Kompartiment zu wirken, um dem hohen Bedarf an effektiven medizinischer Behandlungsoptionen für Patienten mit ZNS-Metastasen zu begegnen (12, 17). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde zum Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit bei Patienten mit messbarer ZNS-Metastasierung bei Baseline eine intrakranielle Ansprechrate von 77,3 % [95% KI 54,6; 92,2) und eine mediane Ansprechdauer von 12,9 [95% KI 6,8; 22,1] Monaten unter Therapie mit Entrectinib dokumentiert. Es liegen somit erstmalig Daten bei ROS1+ NSCLC Patienten mit ZNS-Metastasen zur Effektivität einer zugelassenen zielgerichteten Therapie im ZNS vor. Beim ESMO 2020 wurden nun Daten zum Neuauftreten von ZNS-Metastasen in der gepoolten Population, bestehend aus mit Entrectinib  $\geq$  600mg behandelten ROS1+ NSCLC Patienten aus den Phase I-Studien und der STARTRK-2, veröffentlicht (18). Nur 3 von 105 Patienten ohne ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn entwickelten bisher im Verlauf eine ZNS-Läsion. Die Erhebung von ZNS-Metastasen bei Patienten ohne ZNS-Metastasierung bei Baseline lag im Ermessen des Behandlers und war nicht prospektiv geplant. Dies führt möglicherweise zu einer verzögerten Diagnose, aber ermöglicht auch eine Einordnung im Vergleich zu der retrospektiven Analyse von Patil et al. (16). Der Vergleich gestattet die Schlussfolgerung, dass eine protektive Wirkung von Entrectinib auf die Entstehung von ZNS-Metastasen bei ROS1+ NSCLC Patienten vorliegen kann.

### **Zusammenfassung**

- ZNS-Metastasen sind ein klinisch relevantes Problem bei ROS1+ NSCLC Patienten
- Entrectinib zeigt relevante Ansprechraten und Ansprechdauer bei ZNS-Metastasen. Diese Daten liegen für Crizotinib nicht vor.
- Entrectinib hat möglicherweise einen protektiven Effekt auf die Entstehung von ZNS-Metastasen.

#### **IV. Die Vergleiche gegenüber Crizotinib im Gesamtüberleben demonstrieren den Zusatznutzen**

##### **Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank**

###### **Flatiron Health-Datenbank**

Aufgrund der sehr niedrigen Prävalenz der ROS1-Genfusion beim NSCLC ist es schwierig, in prospektiven randomisierten Studien direkte Vergleichsnachweise zu erbringen. Um einen Vergleich von Entrectinib mit der ZVT Crizotinib zu ermöglichen, wurde eine retrospektive Real World-Kohorte von ROS1+ NSCLC-Patienten aus elektronischen Patientenakten (EHR) der Flatiron Health-Datenbank identifiziert (19–21). Die Flatiron Health-Datenbank umfasst die Daten aus der Routineversorgung aus 265 Krebszentren von rund 160.000 Patienten mit Lungenkrebs in den USA (21).

###### **Studiendesign des Vergleichs gegenüber der Flatiron Health-Datenbank**

Bei diesem Vergleich handelt es sich um einen Vergleich von individuellen Patientendaten der klinischen Studie mit Entrectinib (STARTRK-2) und mit Crizotinib behandelten Patienten aus der Flatiron Health-Datenbank. Mit diesem Vergleich wurde das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) von Entrectinib vs. Crizotinib behandelten Patienten analysiert. Der Endpunkt OS wurde gewählt, da dieser als robust gegenüber Verzerrung gilt und verlässlich in Registern erhoben wird. Für den Vergleich von Entrectinib in STARTRK-2 mit Crizotinib in der Flatiron-Health Datenbank wurden als prognostische Faktoren Alter, Geschlecht, Ethnie, Raucherhistorie, ZNS Metastasierung und Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien verwendet. Die ursprünglichen und gewichteten Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In der primären Analyse wurden zwei Arme von ROS1+ NSCLC-Patienten verglichen:

###### Vergleichsdaten

Bei der Zulassungsstudie STARTRK-2 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Entrectinib verglichen werden könnten.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Crizotinib stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Daten von Crizotinib-behandelten Patienten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron-Health dar. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Zudem schließt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, 1-armige Phase II-Studie EUCROSS ein. Für die Studienpopulation der EUCROSS Studie liegen ausschließlich aggregierte Daten vor. In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fort-geschrittenem oder metastasiertem ROS1-positivem NSCLC eingeschlossen und mit Crizotinib behandelt. Eine Vorbehandlung mit ALK- oder ROS1-Inhibitoren war nicht erlaubt.

Für den indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie STARTRK-2 zum Datenschnitt vom 01.05.19 (ECOD 30.11.17; N = 78) den Daten der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) mittels Propensity-Score-Analyse bzw. den Analysen der Studie EUCROSS (N = 30) mit der Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Methode gegenüber. Im Dossier werden hierbei jeweils ausschließlich Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS dargestellt.

- Entrectinib-Kohorte: Patienten, die im Rahmen einer einarmigen, offenen Studie (STARTRK-2) Entrectinib erhalten haben
- Crizotinib-Kohorte: Patienten aus der Flatiron Health-Datenbank, die, basierend auf der Analyse ihrer elektronischen Patientenakten, Crizotinib erhalten haben

Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der TREND-Tabelle im Entrectinib-Dossier in Modul 4A in Anhang 4-E aufgeführt (7).

Das Indexdatum, an dem die Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, war das Datum des Behandlungsbeginns (Entrectinib oder Crizotinib). Patienten der Entrectinib-Kohorte wurden bis zum Behandlungsende oder dem Todesdatum beobachtet. Patienten der Crizotinib-Kohorte wurden bis zum Behandlungsende, dem Todesdatum oder der letzten bekannten Aktivität beobachtet. Wurden Patienten am Ende der Beobachtungsdauer immer noch mit Entrectinib oder Crizotinib behandelt oder waren Lost to follow-up, so wurden diese zum Datum der letzten bekannten Aktivität oder zur letzten dokumentierten Visite zensiert.

*Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der ZVT Crizotinib in Flatiron Health-Datenbank und dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib*

	<b>Flatiron Health-Datenbank</b>	<b>Flatiron Health-Datenbank gewichtet<sup>1</sup></b>	<b>STARTRK-2</b>
N	69	139	145
Durchschnittsalter (Jahre)	64,3	55,8	54,8
Geschlecht (Anteil Männer in %)	43,5	36,0	35,9
Ethnie (Anteil Kaukasier in %)*	59,4	43,9	41,4
Raucherhistorie (Anteil Nie-Raucher in %)	44,9	65,5	61,4

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Entrectinib zieht der pharmazeutische Unternehmer zu den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS primär die Ergebnisse aus dem Vergleich gegenüber der Flatiron-Health-Datenbank heran. Für weitere Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der Studie STARTRK-2 dargestellt, ohne einen Vergleich gegenüber Crizotinib vorzunehmen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen führt der pharmazeutische Unternehmer einen deskriptiven Vergleich gegenüber Crizotinib für ausgewählte UEs durch.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer zudem erneut Analysen zum indirekten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib ein. Hierbei stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie STARTRK-2 zum jüngsten Datenschnitt vom 01.05.2019 (ECOD 31.10.18; N = 145) den Daten der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank (N = 69) mittels Propensity-Score-Analyse bzw. den Analysen der Studie EUCROSS (N = 30) mit der Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Methode gegenüber. Der pharmazeutische Unternehmer stellt hierbei jeweils ausschließlich Daten zu dem Endpunkt Gesamtüberleben dar.

#### Bewertung

Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung eines Wirkstoffes zum ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.

ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn (Anteil mit Hirnmetastasen in %)	24,6	38,1	33,1	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Entrectinib vorgelegt, jedoch ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.</p> <p>Bei den im Dossier sowie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten indirekten Vergleichen zum Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Dass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse vorliegen könnte, zeigt sich vor dem Hintergrund, dass sich die Überlebenszeitanalysen von den Crizotinib-behandelten Patienten aus der Flatiron-Health-</p>
Vorherige systemische Tumorthherapie (Anteil mit mehr als 2 Vortherapien in %)	8,7	15,8	21,4	
<p><sup>1</sup>: Für Angaben zur Gewichtung siehe Entrectinib-Dossier Modul 4A Kapitel 4.2.5.6 (durch die Gewichtung der Patienten ist die Patientenzahl erhöht); *die Ethnie „weiß“ wurde mit „Kaukasier“ gleichgesetzt; die Daten des Entrectinib-Arms stammen aus der STARTRK-2. Für den Vergleich wurde die Analysepopulation ROS1 EE und der aktuelle Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit herangezogen.</p>				

## Ergebnisse aus dem Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

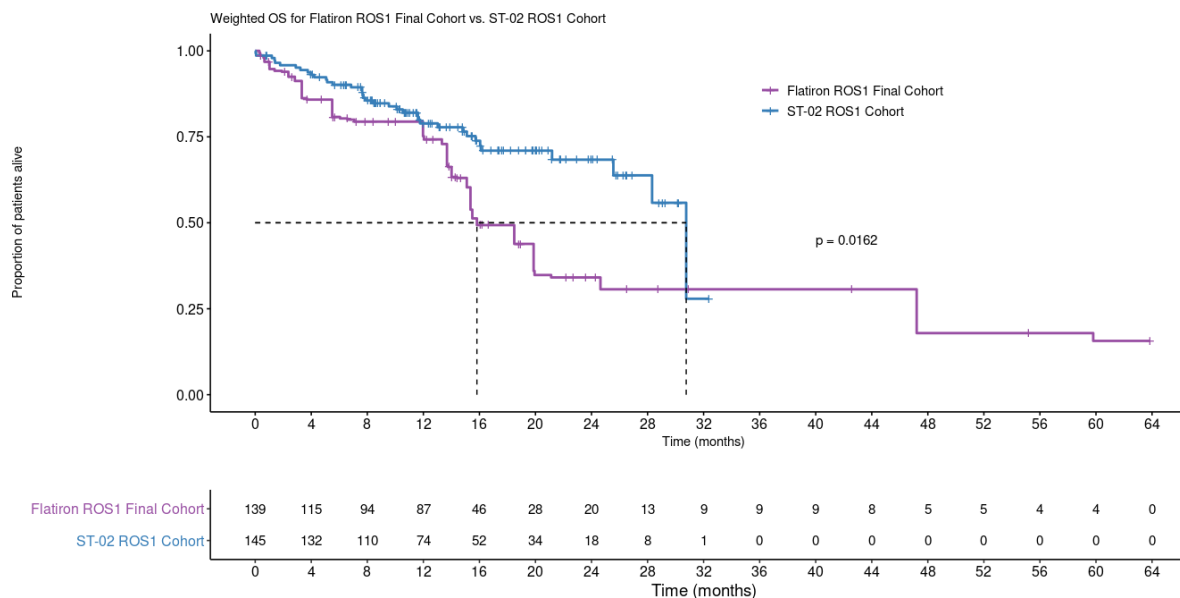


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC behandelt mit Entrectinib aus der STARTRK-2 im Vergleich gegenüber der gewichteten, mit Crizotinib behandelten Population aus der Flatiron Health-Datenbank

Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.

Zudem ist die Übertragbarkeit der Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund struktureller Unterschiede der Gesundheitssysteme fraglich und wurde auch von Seiten der Stellungnehmer thematisiert.

### Fazit

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Zudem ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des vorliegenden indirekten Vergleichs nicht möglich.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb

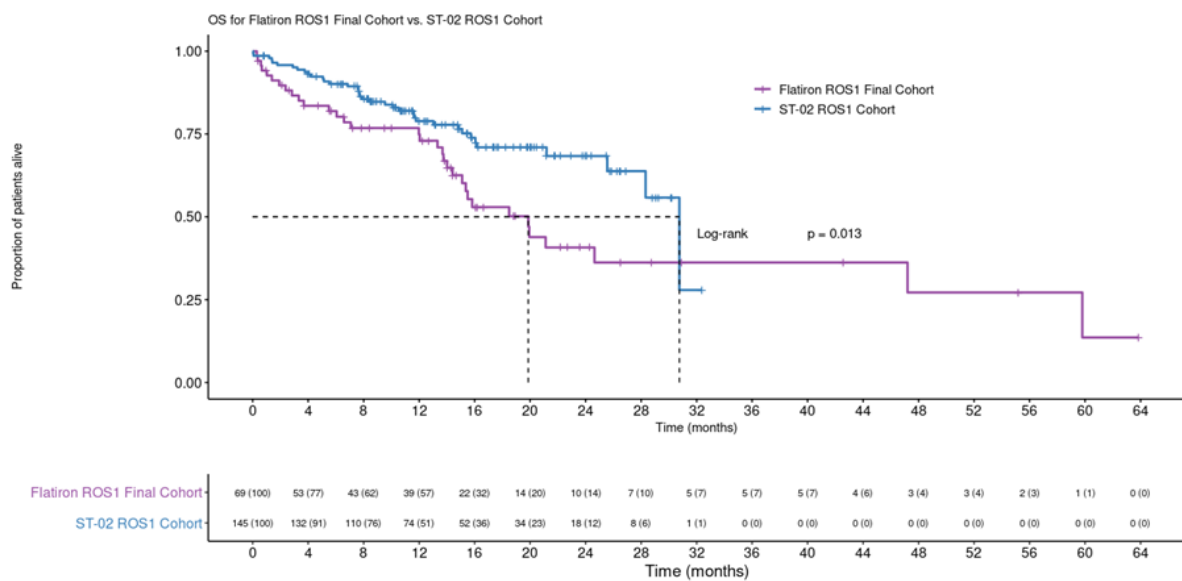


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC behandelt mit Entrectinib aus der STARTRK-2 im Vergleich gegenüber der ungewichteten, mit Crizotinib behandelten Population aus der Flatiron Health-Datenbank (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 2: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

STARTRK-2 vs Flatiron Health-Datenbank							
	Entrectinib			Crizotinib			
Daten	Analyse-population N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	Analyse-population N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]

ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.

Original	145	37 (25,5)	30,75 [28,32; n.e.]	69	33 (47,8)	19,87 [15,1; n.e.]	0,54 [0,34; 0,86]	
<b>Gewichtet nach IPTW<sup>1</sup></b>	<b>145</b>	<b>37 (25,5)</b>	<b>30,75</b> <b>[28,32;</b> <b>n.e.]</b>	<b>139</b>	<b>77 (55,4)</b>	<b>15,82</b> <b>[15,36;</b> <b>19,87]</b>	<b>0,50 [0,34;</b> <b>0,75]</b>	
<p><sup>1</sup>: Für Angaben zur Gewichtung siehe Entrectinib-Dossier Modul 4A Kapitel 4.2.5.6 (durch die Gewichtung der Patienten ist die Patientenzahl erhöht); IPTW: inverse probability of treatment weighting; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht  Datenschnitte: Entrectinib: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD: 01.05.2019;  Crizotinib basierend auf (21); Analysepopulation Entrectinib: ROS1 EE  Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson</p> <p>Die Effektschätzung für den Endpunkt OS über den Vergleich mittels des Propensity Score Matchings erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell. Dabei enthielt das Modell alle Kovariablen, die für die Balancierung benutzt wurden. Der Punktschätzer des HR liegt in der gewichteten Analyse bei 0,50; das entsprechende 95 %-KI beträgt [0,34; 0,75] (vgl. Abbildung 2 und Tabelle 1). Das mediane Überleben in der Studienkohorte der Patienten unter Behandlung mit Entrectinib liegt bei 30,75 Monaten (95 %-KI [28,32; n.e.], während das mediane Überleben in der gewichteten Flatiron Health-Kohorte der Patienten unter Crizotinib-Behandlung 15,82 Monate (95 %-KI [15,36; 19,87]) beträgt.</p> <p>Um den Einfluss des Propensity-Score-Verfahrens auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der auf die Adjustierung durch die Kovariablen verzichtet wurde. Es wurde die identische TTE (time to event)-Methode zum Endpunkt OS verwendet und durch das Cox-Regressionsmodell ausgewertet, auf dem auch der Vergleich mittels der Propensity Score-Analyse basiert (vgl. Abbildung 3). Hier zeigte sich, dass der Punktschätzer des HR mit 0,54 nur wenig von dem der balancierten Kohorten abweicht. Durch die ungleiche Verteilung der Kovariablen zwischen der Studienkohorte der</p>								

STARTRK-2 und der Flatiron Health-Kohorte wird eine höhere Verzerrung der Effektschätzung als bei dem nach den Kovariablen adjustierten Vergleich erwartet. Im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Kohorte zeigt sich sowohl nach Gewichtung der beschriebenen Kovariablen als auch ohne jegliche Adjustierung der Kovariablen (Sensitivitätsanalyse) ein konsistentes Ergebnis der HR und ein positiver statistisch signifikanter Effekt von Entrectinib im Vergleich zu Crizotinib auf das Gesamtüberleben von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC.

Vergleich gegenüber aggregierten Daten aus publizierten Studien

Die EUCROSS stellt die beste publizierte Evidenz für den Vergleich zur einarmigen STARTRK-2 Studie dar. Alle anderen Studien, die für einen potenziellen Vergleich im Zuge der Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden im weiteren Analyseprozess ausgeschlossen. Gründe waren eine unzureichende Deckungsgleichheit zwischen den Analysepopulationen basierend auf unterschiedlicher Ethnie der Teilnehmer, fehlenden Angaben zur ZNS-Metastasierung der Patienten beziehungsweise Ausschluss dieser Patientenkohorte und nicht vollständigen Angaben zu Endpunkten (u.a. fehlende KM-Kurven). Die explizit erwähnte METROS-Studie erlaubt keine genaue Auswertung des Gesamtüberlebens, da zwar Patienten nach Studieneinschluss verstorben sind, jedoch nicht ins Gesamtüberleben eingeflossen sind (“[...] patients were not included due to death (3 ROS1 and 4 MET patients) [...]” (22).

### **Vergleich gegenüber EUCROSS**

#### **EUCROSS**

Bei der EUCROSS handelt es sich um eine multizentrische, einarmige Phase II-Studie (NCT02183870)(9). Eingeschlossen wurden Patienten, 18 Jahre oder älter mit einem fortgeschrittenem/metastasiertem ROS1+ NSCLC.

#### **Studiendesign des Vergleichs gegenüber EUCROSS**

Primärer Endpunkt war die vom Prüfarzt bewertete ORR (RECIST v1.1 nach Prüfarzt). Wichtige sekundäre Endpunkte waren das OS, das PFS, die ORR (RECIST v1.1 nach BICR), die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik über den EORTC QLQ-C30/LC13 und die Verträglichkeit.

Es handelt sich um einen Vergleich von individuellen Patientendaten der klinischen Studie mit Entrectinib (STARTRK-2) und den aggregierten Daten aus der Publikation zu den Studiendaten der EUCROSS (9). Für den Vergleich von Entrectinib in STARTRK-2 mit Crizotinib in EUCROSS wurden als prognostische Faktoren Alter, Geschlecht, ECOG, Raucherhistorie, ZNS-Metastasierung und vorherige systemische Tumorthherapie ausgewählt. Die Wahl der prognostischen Faktoren wird durch die publizierten Patientencharakteristika bestimmt. Die ursprünglichen und gewichteten Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Mit diesem Vergleich wird das Gesamtüberleben von Entrectinib im Vergleich gegenüber Crizotinib analysiert.

*Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der ZVT Crizotinib in EUCROSS und dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib in STARTRK-2 vor und nach Gewichtung*

	<b>EUCROSS</b>	<b>STARTRK-2</b>	<b>STARTRK-2 gewichtet<sup>1</sup></b>
N	34*	145	114
Alter (Jahre)	56	54,8	56
Geschlecht (Anteil Frauen in %)	55,9	64,1	55,9
Raucherhistorie (Anteil an Nie-Rauchern in %)	67,6	61,4	67,6
ECOG-PS (Anteil mit ECOG-PS 2 in %)	5,9	10,3	5,9

Histologie (Anteil mit Adenokarzinom in %)	91,2	97,9	91,2	
ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn (Anteil mit Hirnmetastasen in %)	20,6	33,1	20,6	
Vorherige systemische Tumorthherapie (nicht vorbehandelt in %)	20,6	39,3	20,6	
<p><sup>1</sup>: Für Angaben zur Gewichtung siehe Entrectinib-Dossier Modul 4A Kapitel 4.2.5.6 (durch die Gewichtung der Patienten ist die Patientenzahl reduziert); *4 Patienten der EUCROSS (Crizotinib) wurden von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen (9);          ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale          Zu beachten: Das Alter ist als Mittelwert für Entrectinib und Median für Crizotinib abgebildet. Die Daten des Entrectinib-Arms stammen aus der STARTRK-2. Für den Vergleich wurde die Analysepopulation ROS1 EE und der aktuelle Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit herangezogen.</p>				

### Ergänzende Evidenz: Ergebnisse aus Vergleich gegenüber der EUCROSS

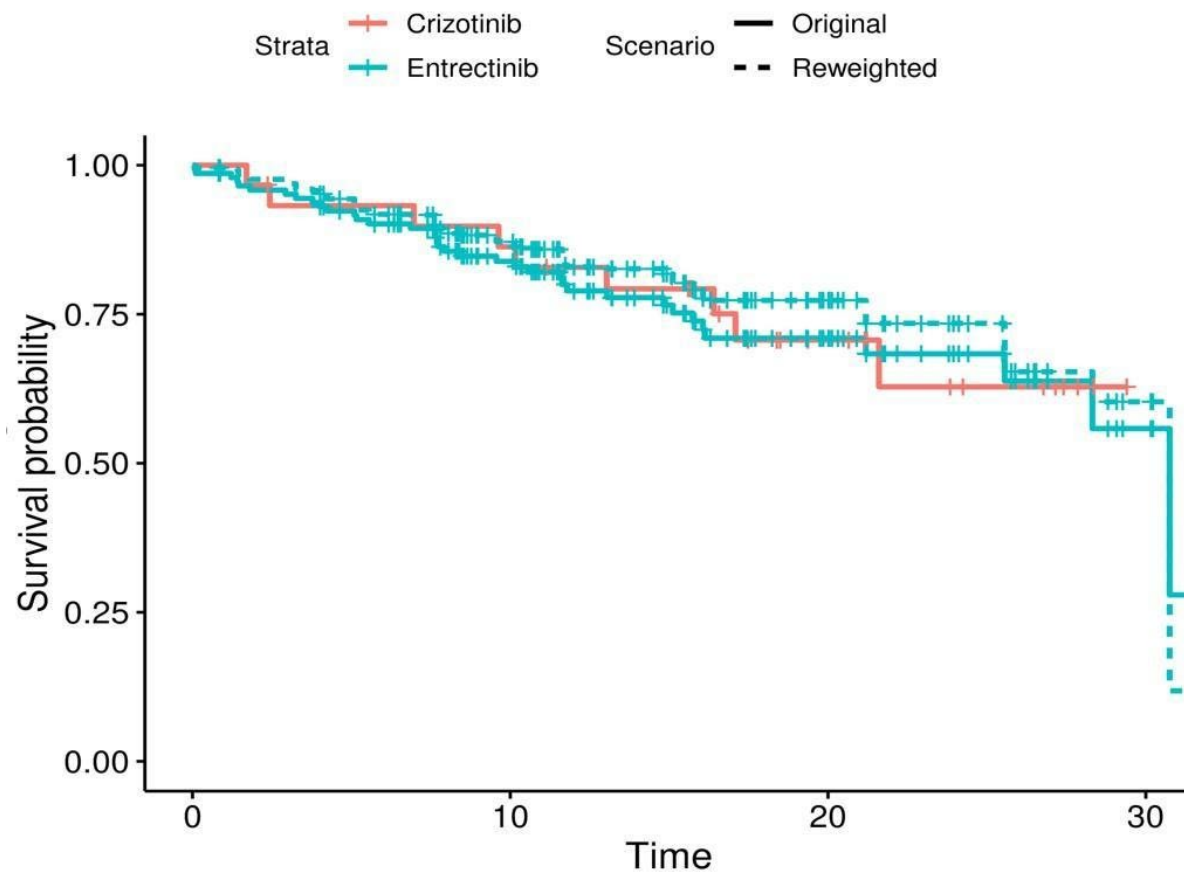


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC behandelt mit Entrectinib aus der STARTRK-2 im Vergleich gegenüber mit Crizotinib behandelten Patienten aus der EUCROSS (Zeit in Monaten)

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der EUCROSS

<b>STARTRK-2 vs EUCROSS</b>							
	<b>Entrectinib</b>			<b>Crizotinib</b>			
<b>Daten</b>	<b>Analyse-population n N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>medianes Überleben n Monate [95 %-KI]</b>	<b>Analyse-population n N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>medianes Überleben Monate [95 %-KI]</b>	<b>HR [95 %-KI]</b>
Original	145	37 (25,5)	30,75 [28,32; n.e.]	30	9 (30)	n.e. [21,6; n.e.]	1,06 [0,51; 2,2]
<b>Gewichtet nach MAIC<sup>1</sup></b>	<b>114</b>	<b>23,8 (20,8)</b>	<b>30,75 [28,32; n.e.]</b>	<b>30</b>	<b>9 (30)</b>	<b>n.e. [21,6; n.e.]</b>	<b>0,85 [0,54; 1,22]</b>

<sup>1</sup>: Für Angaben zur Gewichtung siehe Entrectinib-Dossier Modul 4A Kapitel 4.2.5.6 (durch die Gewichtung der Patienten ist die Patientenzahl reduziert)

KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

Datenschnitte: Entrectinib: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD

01.05.2019; Crizotinib basierend auf (9); Analysepopulation Entrectinib: ROS1 EE

Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

Die Effektschätzung für den Endpunkt OS über den Vergleich mittels des Matching-Adjusted-Indirect-Comparison (MAIC) Verfahrens erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell. Dabei enthielt das MAIC-Modell alle Kovariablen, die für die Balancierung benutzt wurden. Der Punktschätzer des HR liegt bei 0,85, das entsprechende 95 %-KI beträgt [0,54; 1,22](vgl. Abbildung 4 und Tabelle 4). Das mediane Überleben in der Studienkohorte unter Behandlung

mit Entrectinib liegt bei 30,75 Monaten (95 % KI [28,32; n.e.]), das mediane Überleben in der EUCROSS-Kohorte ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht berechenbar (95 % KI [21,6; n.e.]).

Um den Einfluss des MAIC-Verfahrens auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der auf die Adjustierung durch die Kovariablen verzichtet wurde. Es wurde die identische TTE (time to event)-Methode zum Endpunkt OS verwendet, auf der auch der Vergleich mittels der MAIC-Analyse basiert. Hier zeigte sich, dass der Punktschätzer der HR mit 1,06 (95 %-KI von [0,51; 2,2])(vgl. Abbildung 4 und Tabelle 4) von dem der balancierten Kohorten abweicht. Zudem birgt das breitere Konfidenzintervall der Sensitivitätsanalyse eine höhere Unsicherheit der Schätzung. Durch die ungleiche Verteilung der Kovariablen zwischen der Studienkohorte der STARTRK-2 und der Studienkohorte der EUCROSS wird eine höhere Verzerrung der Effektschätzung als bei dem nach den Kovariablen adjustierten Vergleich erwartet. Die ungleiche Verteilung beobachtet man vor allem bei den Kovariablen ZNS-Metastasen zu Studienbeginn sowie ECOG-PS. Hier handelt es sich in der STARTRK-2-Kohorte um eine Population mit einer tendenziell schlechteren Überlebensprognose.

Gegenüber der EUCROSS ist im Vergleich mittels der MAIC-Methode, unter Einbeziehung der Kovariablen, ein positiver Trend zu sehen, welcher im naiven Vergleich (Sensitivitätsanalyse), mit einer ungleichen Verteilung der Kovariablen, nicht zu sehen ist.

### **Diskussion der beiden Vergleiche**

Generell besitzen patientenindividuelle Daten einen höheren Informationsgehalt als aggregierte Daten, da man auch über die Verteilung von Kovariablen, wie z.B. Alter, auf Patientenebene verfügt und nicht nur die Verteilung auf Populationsebene zur Verfügung hat. Zudem ist das Risiko von Imbalancen der Kovariablen zwischen den Kohorten nach Anwenden einer Adjustierung im Vergleich mit den patientenindividuellen Daten der Flatiron Health-Kohorte geringer als im Vergleich mit den aggregierten Daten der EUCROSS. Da potenzielle Imbalancen zu Verzerrungen im Behandlungseffekt führen können, birgt somit der Vergleich zur EUCROSS Studie ein höheres Verzerrungspotenzial gegenüber dem Vergleich

zur Flatiron-Health Registerdatenbank. Daraus kann der Unterschied zwischen den in die gleiche Richtung zeigenden Effekte in den beschriebenen Vergleichen resultieren.

In der Gesamtschau für den Endpunkt OS zeigen die Daten der STARTRK-2 einen positiven statistisch signifikanten Effekt im Propensity Score-Vergleich zur Flatiron Health Registerdatenbank und einen positiven Trend im MAIC-Vergleich zur EUCROSS zugunsten von Entrectinib. Die beiden naiven Kurvenverläufe der Flatiron Health-Kohorte und der EUCROSS-Kohorte sind auf den ersten Blick unterschiedlich, jedoch liegen beiden Populationen unterschiedliche Patientencharakteristika (wie zum Beispiel medianes Alter, Anteil an Nie-Rauchern, Anteil an Patienten mit Hirnmetastase) zugrunde, die für eine Vergleichbarkeit bzgl. der prognostischen Faktoren adjustiert werden müssten um mögliche Verzerrungen zu reduzieren.

**Vergleiche anderer patientenrelevanter Endpunkte gegenüber FLATIRON und EUCROSS waren nicht möglich**

**Vergleiche der patientenberichteten Endpunkte (Patient-reported Outcomes; EORTC QLQ-C30/LC13, EQ-5D VAS) waren nicht möglich**

Aus folgenden Gründen war es nicht möglich einen direkten oder indirekten Vergleich mit Crizotinib durchzuführen:

- es gab keine Angabe zu patientenberichteten Endpunkte in der Flatiron Health-Datenbank.
- Die Darstellung der Daten in der EUCROSS zu patientenberichteten Endpunkte ist zwar umfangreich, es liegen jedoch keine Ereigniszeit-Analysen (time to event-Analysen) vor. Es ist daher nicht möglich die unterschiedlichen Behandlungsdauern zu berücksichtigen.

Im Dossier wurden die patientenberichteten Endpunkte aus der STARTRK-2 zu Entrectinib vollumfänglich dargestellt, d.h. sowohl Analysen mit Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch sämtliche Graphen zu den Mittelwertveränderungen jedes Items (7).

### **Vergleiche der Verträglichkeitsendpunkte waren nicht möglich**

Aus folgenden Gründen war es nicht möglich einen direkten oder indirekten Vergleich mit Crizotinib durchzuführen:

- es gab keine Angabe zu Verträglichkeitsendpunkten in der Flatiron Health-Datenbank
- es wurden keine Angaben zu medianen Beobachtungs- oder Behandlungszeiten der Safety-Population in der EUCROSS gemacht bzw. gab es keine Angabe zeitabhängiger Verträglichkeitsendpunkte (time to event-Analysen),
- eine vergleichbare Datengrundlage fehlt (so wurden bspw. in der EUCROSS schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Kausalzusammenhang berichtet),
- die Operationalisierung von Verträglichkeitsendpunkten in der EUCROSS war unklar.

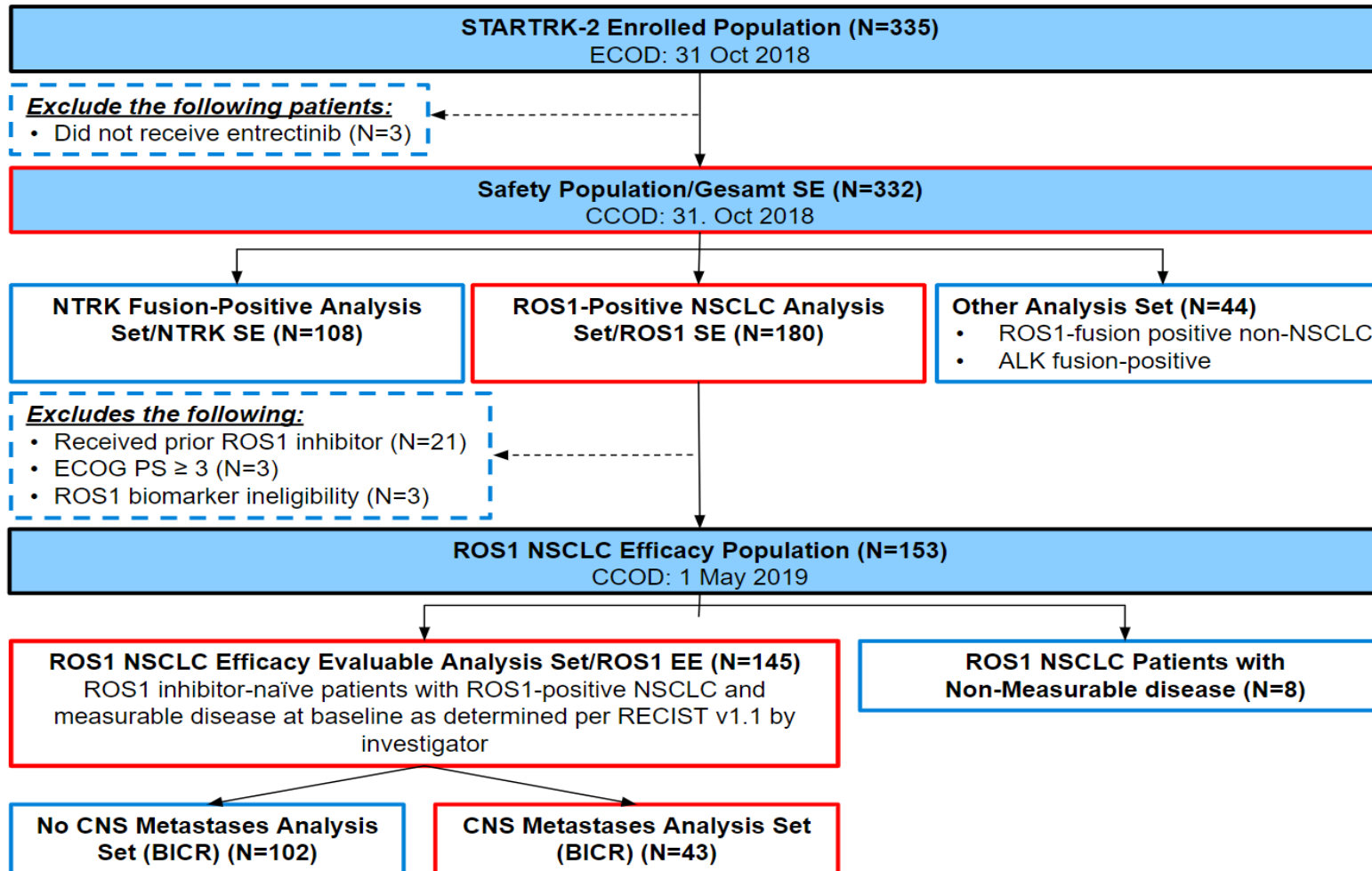
Aus diesen Gründen konnte nur ein deskriptiver Vergleich der Verträglichkeitsendpunkte gegenüber Crizotinib gemacht werden, um eine bessere Einordnung zu ermöglichen.

Im Dossier wurde die Verträglichkeit von Entrectinib aus der STARTRK-2 vollumfänglich dargestellt, d.h. sowohl die generelle Verträglichkeit (Patienten mit UE, SUE, UE nach Schweregrad, UE die zum Therapieabbruch führen) als auch die spezifische Verträglichkeit. Die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit stellen identifizierte Risiken sowie bekannte Nebenwirkungen von Entrectinib dar und beschreiben somit umfassend das Sicherheitsprofil von Entrectinib. Diese Überlegungen liegen dem naiven, deskriptiven Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib zugrunde, um das Sicherheitsprofil von beiden Arzneimitteln darzustellen. Ein direkter oder indirekter Vergleich war aus bereits beschriebenen Gründen nicht möglich.

### **Zusammenfassung**

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Beide Vergleiche zeigen einen Vorteil von Entrectinib gegenüber Crizotinib für Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC.</li><li>• Mit Entrectinib kann somit bei erwachsenen Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC eine gegenüber der ZVT Crizotinib nicht quantifizierbare Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden.</li><li>• Für den Endpunkt OS wird ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.</li></ul> |  |
|--|--|

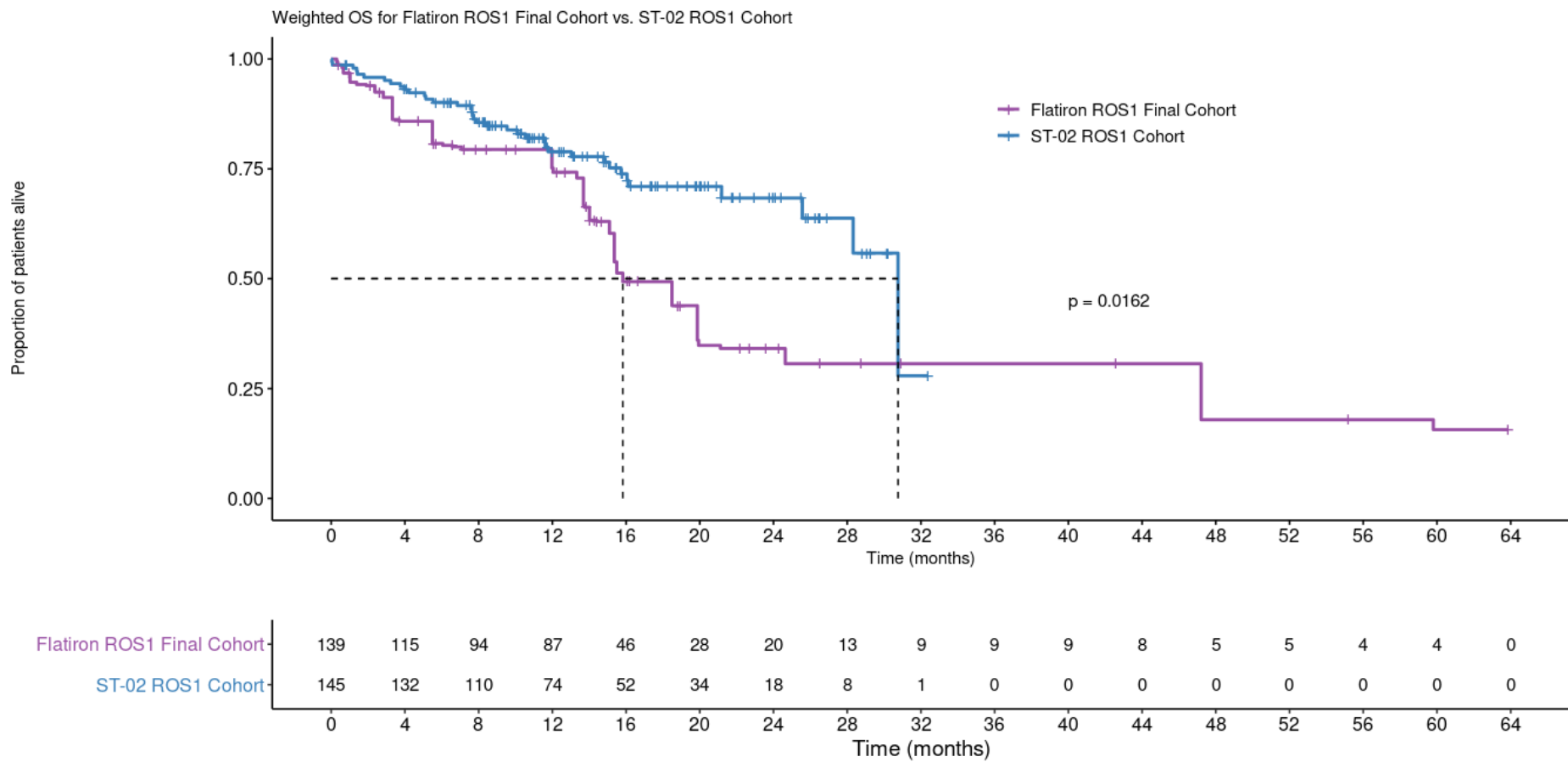
Zur besseren Lesbarkeit wurden alle Abbildungen hier noch einmal vergrößert dargestellt.



ECOD: enrollment cut-off date; CCOD: clinical cut-off date; SE: safety evaluable (received at least 1 dose of entrectinib) EE: efficacy evaluable

**Abbildung 1: Patientenfluss der STARTRK-2 (Datenschnitt EMA-D194)** Gesamt SE: enthält alle eingeschlossenen Patienten, die eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ungeachtet welchem Biomarker-Basket sie zugeordnet waren. ROS1 SE: enthält alle Patienten der Gesamt SE, bei denen ein NSCLC mit ROS1-

Fusion nachgewiesen wurde. ROS1 EE: enthält alle Patienten der ROS1 SE, die im Anwendungsgebiet liegen und den Einschlusskriterien der Studie entsprechen. Populationen, die im Dossier dargestellt sind, sind rot markiert.



**Abbildung 2 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC behandelt mit Entrectinib aus der STARTRK-2 im Vergleich gegenüber der gewichteten, mit Crizotinib behandelten Population aus der Flatiron Health-Datenbank**

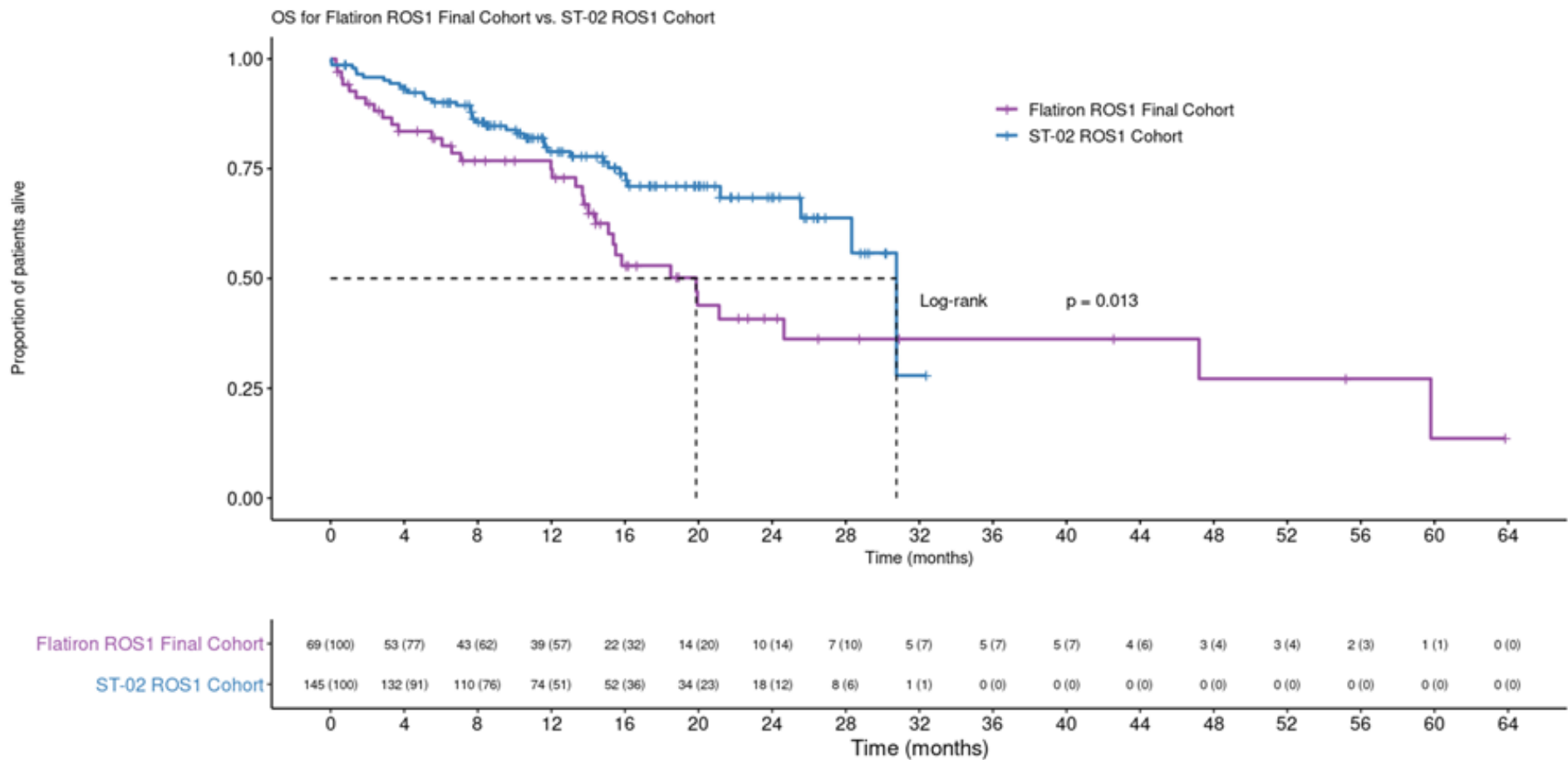
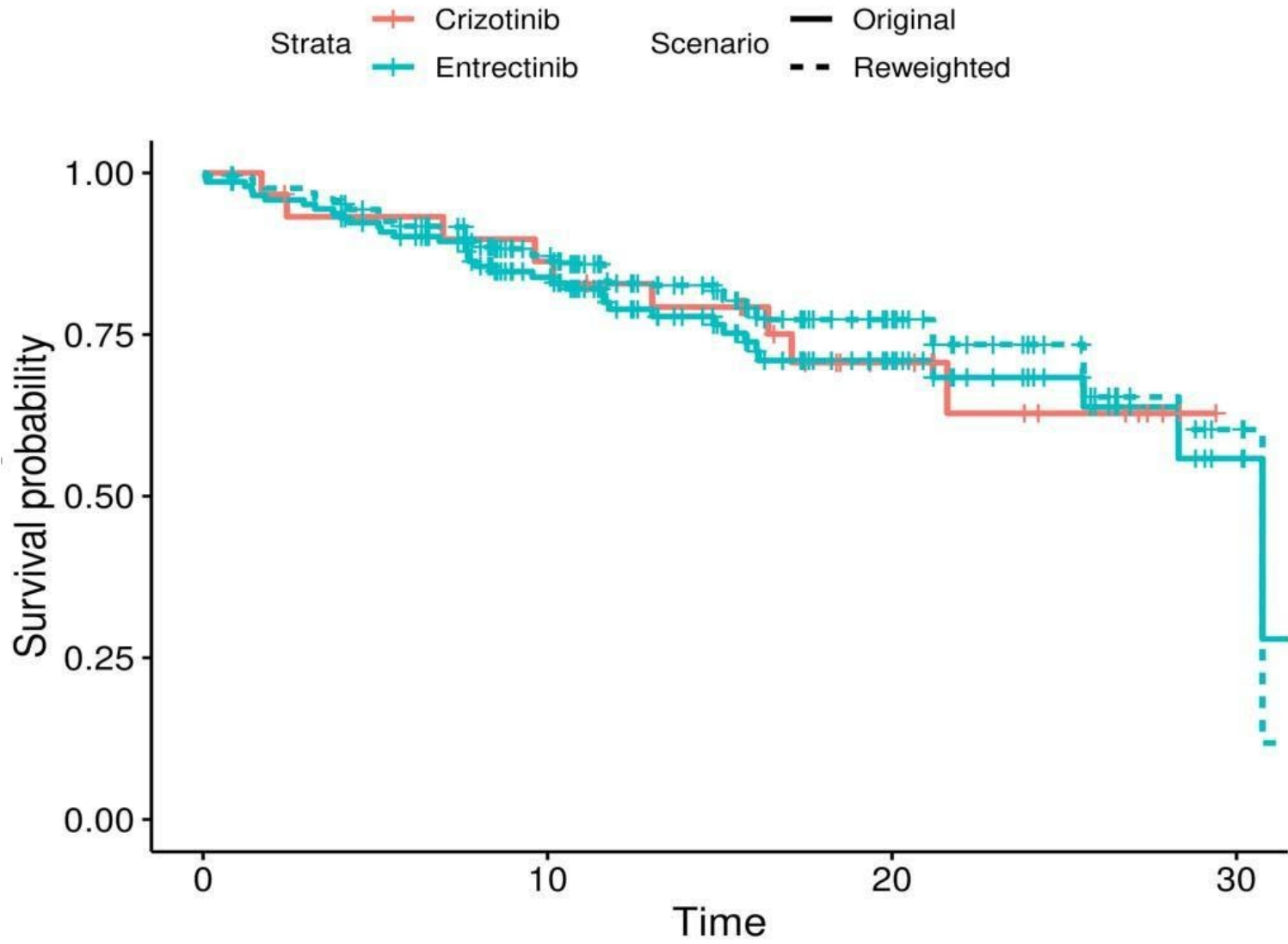


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC behandelt mit Entrectinib aus der STARTRK-2 im Vergleich gegenüber der ungewichteten, mit Crizotinib behandelten Population aus der Flatiron Health-Datenbank (Sensitivitätsanalyse)



**Abbildung 4 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC behandelt mit Entrectinib aus der STARTRK-2 im Vergleich gegenüber mit Crizotinib behandelten Patienten aus der EUCROSS (Zeit in Monaten)**

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

1. U.S. Food and Drug Administration. Multi-Discipline Review - ROZLYTREK (entrectinib). 2019
2. European Medicines Agency. Rozlytrek, INN-entrectinib. 2020
3. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*; 29(6):533–40, 2003.
4. Caissie A, Nguyen J, Chen E, Zhang L, Sahgal A, Clemons M et al. Quality of life in patients with brain metastases using the EORTC QLQ-BN20+2 and QLQ-C15-PAL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 83(4):1238–45, 2012. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.025.
5. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol*; 33(30):3475–84, 2015. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9503.
6. iOMEDICO AG. CRISP - Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients: Nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung) NIS-Nr.: 356 (Studiencode: AIO-TRK-0315) i.A.v. AIO-Studien-gGmbH. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0301-0400/0356.html> [aufgerufen am: 30.06.2019].
7. Roche Pharma AG. Modul 4A - Entrectinib (Rozlytrek®) - Erstlinienbehandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten.
8. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: Results of the AcSé phase II trial. *Annals of Oncology*; 30(12):1985–91, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz407.
9. Michels S, Massuti B, Schildhaus H-U, Franklin J, Sebastian M, Filip E et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol*; 14(7):1266–76, 2019. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.020.
10. Wu Y-L, Yang JC-H, Kim D-W, Lu S, Zhou J, Seto T et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 36(14):1405–11, 2018. doi: 10.1200/JCO.2017.75.5587.
11. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*; 2017, 2017. doi: 10.1200/PO.17.00063.
12. Fischer H, Ullah M, La Cruz CC de, Hunsaker T, Senn C, Wirz T et al. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro-Oncology*; 22(6):819–29, 2020. doi: 10.1093/neuonc/noaa052.
13. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo W-L, Shen Z, Tan W et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*; 29(15):e443-5, 2011. doi: 10.1200/JCO.2010.34.1313.
14. Tang SC, Nguyen LN, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. Increased oral availability and brain accumulation of the ALK inhibitor crizotinib by coadministration of the P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) inhibitor elacridar. *Int J Cancer*; 134(6):1484–94, 2014. doi: 10.1002/ijc.28475.
15. Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, Kim D-W, Camidge DR, Solomon BJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology*, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz131.

16. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol*; 13(11):1717–26, 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.001.
17. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R et al. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem*; 59(7):3392–408, 2016. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00064.
18. Dziadziuszko R, Siena S, Tan DSW, Cho BC, Ahn M-J, Goto K et al. 1288P Efficacy of entrectinib in patients with NTRK or ROS1 fusion-positive NSCLC with CNS metastases at baseline. *Annals of Oncology*; 31:S833-S834, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1602.
19. Doebele RC, Perez L, Trinh H, Martinec M, Martina R, Riehl T et al. Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoints for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC patients. *JCO*; 37(15\_suppl):9070, 2019. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.9070.
20. Doebele R, Perez L, Trinh H, Martinec M, Martina R, Riehl T et al. P1.01-83 Comparative Efficacy Analysis Between Entrectinib Trial and Crizotinib Real-World ROS1 Fusion-Positive (ROS1+) NSCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology*; 14(10):S392, 2019. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.798.
21. F. Hoffmann-La Roche Ltd. COMPARATIVE ANALYSIS OF ROS1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER BETWEEN PATIENTS TREATED IN ENTRECTINIB TRIALS AND CRIZOTINIB TREATED PATIENTS FROM REAL WORLD DATA: WO40977 V1.1; 2020.
22. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Inca F, Dazzi C, Chella A et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res*; 25(24):7312–9, 2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0994.

## 5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	10. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Entrectinib (Rozlytrek®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Hintergrund</u></p> <p>Am 01. Dezember 2020 wurde auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zum Präparat Entrectinib (Rozlytrek®) der Roche Pharma AG zu folgendem Anwendungsgebiet (AWG) veröffentlicht: <i>„Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.“</i></p> <p>Der G-BA legte, basierend auf dem Wortlaut des vorstehend genannten AWG Crizotinib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Der pU ist in seinem Nutzendossier dieser Festlegung gefolgt.</p> <p>Der pU leitet in seinem Nutzendossier auf Basis der darin vorgelegten Daten aus der STARTRK-2, einer nicht-kontrollierten Phase II-Studie mit Basket-Trial-Design insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diese Ableitung beruht auf den deutlichen Vorteilen von Entrectinib hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS), die sich hauptsächlich aus einem Vergleich mit umfangreichen Daten zu Crizotinib aus einer großen US-amerikanischen Patienten-Datenbank ergeben. Trotz</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des deutlich signifikanten Unterschiedes in diesen Endpunkten fordert der pU lediglich einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, um dem Fehlen eines direkten Vergleiches und der damit verbundenen Ergebnisunsicherheit Rechnung zu tragen.</p> <p>Das IQWiG sieht demgegenüber jedoch einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Die im Dossier seitens des pU berichteten signifikanten Vorteile im Vergleich zu Crizotinib hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS), bei dem insbesondere das verbesserte intrakranielle Tumoransprechen auf Entrectinib hervorzuheben ist, werden vom IQWiG, u.a. mit Verweis auf die Ergebnisunsicherheit und das hohe Verzerrungspotential nicht-direkt vergleichender Daten, nicht anerkannt.</p>	
<p><u>Stellungnahme Sanofi</u></p> <p>Auch wenn die signifikanten Vorteile von Entrectinib gegenüber Crizotinib bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) aufgrund der Ableitung aus nicht-direkt vergleichenden Daten mit einer erhöhten Unsicherheit und einem erhöhten Verzerrungspotential verbunden sind, rechtfertigt die Größe der Effekte aus Sicht von Sanofi es in diesem Fall nicht, einen Zusatznutzen von Entrectinib vollkommen zu negieren. Zumal der pU die bestehende Unsicherheit der vorgelegten Daten durchaus anerkennt und daher bereits lediglich</p>	<p><u>Bewertung</u></p> <p>Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung eines Wirkstoffes zum ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Zuerkennung eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens fordert.</p> <p>In diesem Zusammenhang wirft das Vorgehen des IQWiG in diesem Verfahren erneut die Frage auf, wie moderne Studiendesigns, wie z.B. das in diesem Fall verwendete Basket-Trial Design und die damit verbundenen methodischen Besonderheiten solcher Designs, in der Nutzenbewertung zukünftig adäquat Berücksichtigung finden können, um einen Zusatznutzen auch auf dieser Basis nachzuweisen. Hier besteht aus Sicht von Sanofi dringender methodischer Handlungsbedarf, um zu einer Lösung zu gelangen, die dem medizinischen Fortschritt im Bereich klinischer Studien, auch bezüglich der Nutzenbewertung ausreichend Rechnung trägt.</p> <p>Abschließend sei angemerkt, dass durch den Verzicht auf die Erstellung der Abschnitte mit Kommentaren zu Modul 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers (siehe Seite 2, Abschnitt 1.3 der Entrectinib Nutzenbewertung) möglicherweise wesentliche weiterführende Informationen zur Begründung der getroffenen Nutzenbewertung fehlen. Damit wird eine adäquate schriftliche Stellungnahme auf die vorliegende Nutzenbewertung und umfassende Vorbereitung auf die mündliche Anhörung seitens des pU zumindest erschwert.</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Entrectinib vorgelegt, jedoch ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.</p> <p>Bei den im Dossier sowie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten indirekten Vergleichen zum Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Dass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse vorliegen könnte, zeigt sich vor dem Hintergrund, dass sich die Überlebenszeitanalysen von den Crizotinib-behandelten Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.</p> <p>Zudem ist die Übertragbarkeit der Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund struktureller Unterschiede der Gesundheitssysteme fraglich und wurde auch von Seiten der Stellungnehmer thematisiert.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer nimmt ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.</p> <p>Zudem ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des vorliegenden indirekten Vergleichs nicht möglich.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.12.2020
Stellungnahme zu	Entrectinib (Rozlytrek) im NSCLC (ROS1-positiv, Erstlinie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2020-09-01-D-558
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)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Seit dem 31.07.2020 ist Entrectinib (Rozlytrek®) zugelassen als „Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben“. [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 01.12.2020 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [2]</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Entrectinib Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des NSCLC zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Entrectinib auch BMS.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz</b></p> <p>Entrectinib inhibiert verschiedene Rezeptortyrosinkinasen, u.A. pan-Trk und ROS1. Insbesondere für NTRK-positive solide Tumoren ist eine tumoragnostische Zulassung aufgrund der einarmigen Phase II Basket Studie STARTRK-2 ausgesprochen worden. [4]</p> <p>Das Basket-Design dieser Studie, in die tumorhistologie-unabhängig erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumor und einer NTRK-, ROS1- oder ALK-</p>	<p><u>Bewertung</u></p> <p>Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung eines Wirkstoffes zum ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genumlagerung eingeschlossen wurden, trägt den Besonderheiten der personalisierten Medizin in der Onkologie Rechnung.</p> <p>Für die Nutzenbewertung des Anwendungsgebietes des ROS1- positiven NSCLC wurde vom pU folgende Evidenz für den Zusatznutzen ggü. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib vorgelegt:</p> <p>Da keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für den direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Entrectinib zu Crizotinib identifiziert wurden, legte der pU Vergleiche einzelner Arme von verschiedenen Studien vor. Für Entrectinib war dies in erster Linie die Basket-Zulassungsstudie STARTRK-2, für die zVT Crizotinib patientenindividuelle Daten aus der US-Datenbank Flatiron-Health sowie Daten der 1-armigen Studie EUCROSS.</p> <p>Aus Sicht von BMS sollte vor dem Hintergrund der mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Basket-Studie für eine tumoragnostische Zulassung in der Onkologie sowie im Sinne der bestverfügbaren Evidenz die vorgelegte Evidenz in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	<p>Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Entrectinib vorgelegt, jedoch ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.</p> <p>Bei den im Dossier sowie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten indirekten Vergleichen zum Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Dass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse vorliegen könnte, zeigt sich vor dem Hintergrund, dass sich die Überlebenszeitanalysen von den Crizotinib-behandelten Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.</p> <p>Zudem ist die Übertragbarkeit der Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund struktureller Unterschiede der Gesundheitssysteme fraglich und wurde auch von Seiten der Stellungnehmer thematisiert.</p> <p><u>Fazit</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer nimmt ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.</p> <p>Zudem ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des vorliegenden indirekten Vergleichs nicht möglich.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Rozlytrek® [online]. 10.2020. [Aufgerufen am 17.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022855>.
2. IQWiG. Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Aufgerufen am 17.12.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4034/2020-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Entrectinib\\_D-558.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4034/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Entrectinib_D-558.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2020. [Aufgerufen am 17.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>.
4. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Entrectinib Modul 1 [online]. 08.2020. [Aufgerufen am 20.12.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4027/2020-08-01\\_Modul1\\_Entrectinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4027/2020-08-01_Modul1_Entrectinib.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	21.12.2020
Stellungnahme zu	Entrectinib (Rozlytrek®; NSCLC)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7, Zeile 4 von unten bis Zeile 9 von unten	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Bei beiden vom pU vorgelegten Vergleichen zum Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Auch wenn jeweils eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann.<sup>2</sup></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Da für diese kleine Patientengruppe, deren Auswahl auf einem seltenen molekulargenetischen Merkmal des Tumors beruht gute Daten, aus einer nicht randomisierten Phase II Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit für die Zulassung ausreichend war, sollten diese Daten auch in der Nutzenbewertung entsprechende Anerkennung finden.</p>	<p><u>Bewertung</u></p> <p>Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung eines Wirkstoffes zum ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Entrectinib vorgelegt, jedoch ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.</p>

<sup>2</sup> [A20-75 - Entrectinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [Zugriff 15.12.2020]

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei den im Dossier sowie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten indirekten Vergleichen zum Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Dass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse vorliegen könnte, zeigt sich vor dem Hintergrund, dass sich die Überlebenszeitanalysen von den Crizotinib-behandelten Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.</p> <p>Zudem ist die Übertragbarkeit der Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund struktureller Unterschiede der Gesundheitssysteme fraglich und wurde auch von Seiten der Stellungnehmer thematisiert.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer nimmt ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.</p> <p>Zudem ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des vorliegenden indirekten Vergleichs nicht möglich.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.</p>

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

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Entrectinib (Rozlytrek)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Entrectinib (Rozlytrek®) ist das zweite Verfahren beim ROS1-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Entrectinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Festlegung von Crizotinib als ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien und dem Standard der Versorgung.</li> </ul>		G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>			
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																		

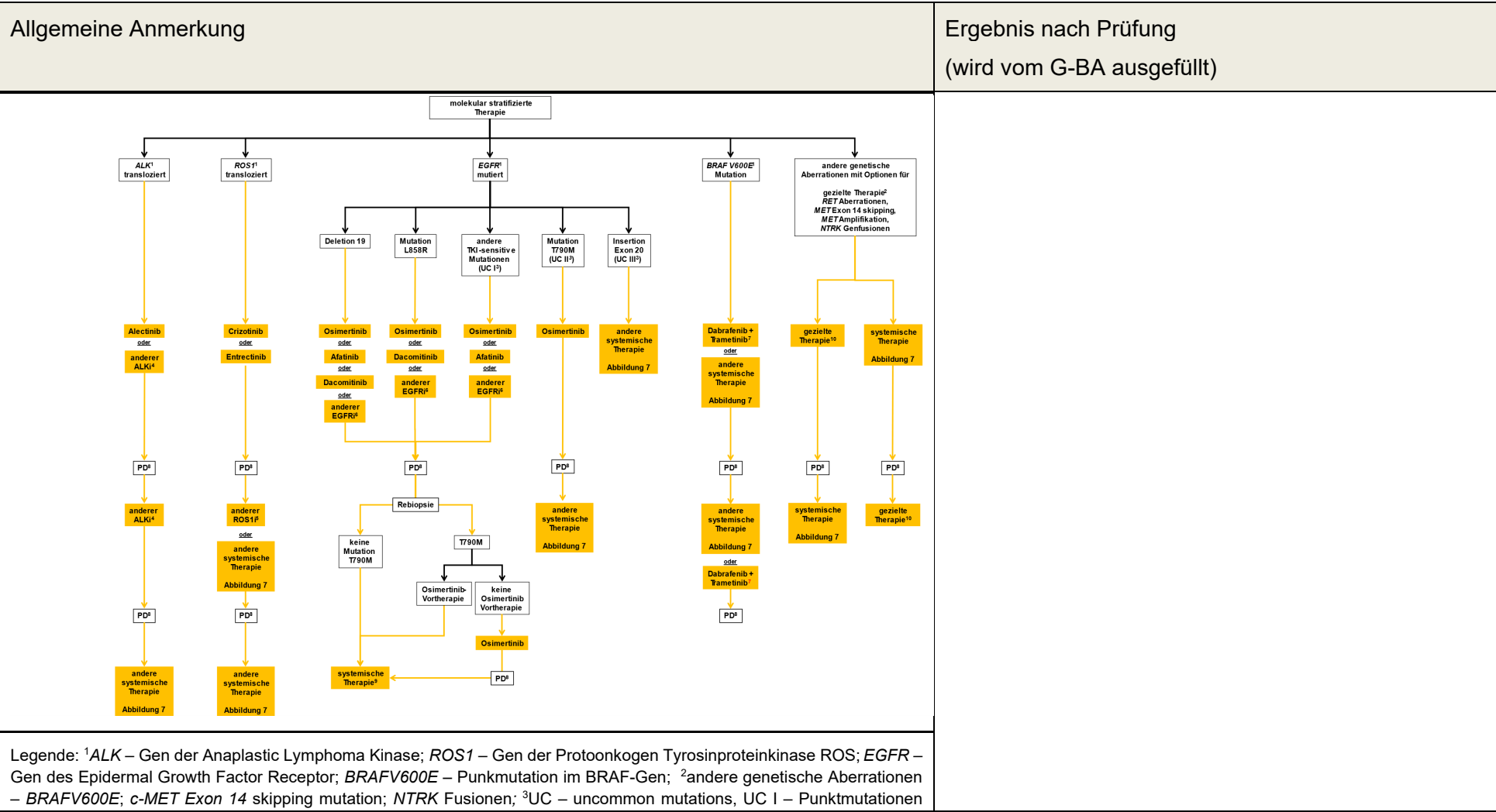
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist STARKTRK-2 ROS1 EE, eine offene, internationale, multizentrische Phase-2-Basket-Studie. Mit 145 eingeschlossenen Patienten ist dies die größte, bisher publizierte Studie beim ROS1-positiven NSCLC.</li> <li>• Entrectinib führt bei 65,5% der Patienten zu einer Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt bei 13,6 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 30,5 Monaten. Im indirekten Vergleich der Gesamtüberlebenszeit zeigt sich gegenüber der europäischen EUCROSS-Studie kein signifikanter Unterschied, aber gegenüber den Real-World-Daten der Flatiron Health-Datenbank (HR 0,457).</li> <li>• Entrectinib hat eine hohe Wirksamkeit bei ZNS Metastasen.</li> <li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Entrectinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li> </ul> <p>Entrectinib ist eine neue, wirksame Therapieoption beim ROS-1 positiven NSCLC mit hoher Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche mit anderen Studien bzw. Real-World-Daten sind interessant, aber nicht konklusiv in Bezug auf die Quantifizierung eines Zusatznutzens.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Jährlich werden derzeit ungefähr 33.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 17.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.</p> <p>Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusammengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in mindestens zwei Dutzend biologisch unterschiedlicher Entitäten mit individualisierten Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt [2, 3].</p> <p>Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, bei denen keine kurative Therapie möglich ist, lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patienten mit aktivierenden Exon 19- oder Exon 21- sowie einigen der sog. „seltenen (uncommon)“ <i>EGFR</i> Mutationen sowie mit <i>ALK</i>-, <i>ROS1</i>- und <i>BRAF V600</i>- Alterationen unter zielgerichteter Therapie ist sie deutlich länger. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in <a href="#">Abbildung 1</a> dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 1: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien [2]</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; <sup>4</sup>ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib (zugelassen nach Crizotinib), Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib (zugelassen nach Alectinib, Ceritinib und Crizotinib); <sup>5</sup>ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib (nicht in dieser Indikation zugelassen), Lorlatinib (nicht in dieser Indikation zugelassen); <sup>6</sup>EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; <sup>7</sup>Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden; <sup>8</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; <sup>9</sup> andere systemische Therapie, z. B. Carboplatin/Paclitaxel/Atezolizumab/Bevacizumab; <sup>10</sup> jeweils in Abhängigkeit von der Zulassung; Larotrectinib ist zugelassen bei NTRK-Genfusionen, wenn keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen; weitere gezielte Arzneimittel sind derzeit in dieser Gruppe nicht zugelassen;</p> <p>Bei 1-2% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) 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. Sie führen zur Überexpression von ROS1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase). Am häufigsten beim NSCLC sind <i>CD74-ROS1</i>-Genfusionen. Der Nachweis von <i>ROS1</i>-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom und jüngerem Lebensalter. <i>ROS1</i>-Translokationen definieren einen eigenen genetischen Subtyp, können aber gemeinsam mit anderen onkogenen Aberrationen auftreten [4].</p> <p>Als erster TKI wurde Crizotinib im Jahr 2016 von der EMA beim ROS1-positiven NSCLC zugelassen. Entrectinib ist ein ATP-kompetitiver Tyrosinkinase-Inhibitor mit Wirksamkeit bei NTRK, ALK und ROS1. Ergebnisse klinischer Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: TKI in der Erstlinientherapie von Patienten mit ROS1+ NSCLC</b></p> <table border="1" data-bbox="163 1268 1339 1372"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1268 459 1372">Erstautor / Jahr</th> <th data-bbox="459 1268 604 1372">Patienten</th> <th data-bbox="604 1268 734 1372">Kontrolle</th> <th data-bbox="734 1268 916 1372">Neue Therapie</th> <th data-bbox="916 1268 990 1372">N<sup>1</sup></th> <th data-bbox="990 1268 1081 1372">RR<sup>2</sup></th> <th data-bbox="1081 1268 1211 1372">PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th data-bbox="1211 1268 1339 1372">ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )									
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Shaw, 2014 [5]	TKI naiv	-	Crizotinib	53	72 <sup>6</sup>	19,3	51,4	
Shaw, 2019 [6]								
Michels, 2019 [7]	TKI naiv	-	Crizotinib	30	70	20,0	n.e. <sup>7</sup>	
Lim, 2017 [8]	TKI naiv	-	Ceritinib	30	67	19,3	24	
Shaw, 2019 [9]	TKI naiv	-	Lorlatinib	21	62	21,0		
Drilon, 2019 [10], Dossier	TKI naiv	-	Entrectinib	145	65,5	13,6	30,5	
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> n. e. – Median nicht erreicht;</p> <p>Entrectinib wurde von der FDA im August 2019 und für die EU im September 2020 zugelassen.</p>								

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Entrectinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Leitlinien und dem Stand der Versorgung.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist STARKTRK-2 ROS1 EE, eine offene, internationale, multizentrische Phase-2-Basket-Studie.</p> <p>Letzter Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 1. Mai 2019.</p> <p>Daten aus der Basket-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Sie war sekundärer Endpunkt in den Studien in STARKTRK-2 ROS1 EE. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei der Auswertung vom Mai 2019 bei 30,5 Monaten.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Überlebenszeiten von Entrectinib mit denen von Crizotinib und nutzt dabei zum einen die Daten der europäischen EUCROSS-Studie als auch Daten der Flatiron Health-Datenbank.</p> <p>Die Flatiron Health-Datenbank basiert auf den Behandlungsdaten aus 265 Krebszentren in den USA. Für die Auswertung wurden Daten von 75 Patienten identifiziert. Die mediane Überlebenszeit lag 15,49 Monaten, signifikant niedriger als bei Entrectinib (HR 0,457 (KI 0,275-0,76)). Die FLATIRON Daten sind leider ohne den wesentlichen prognostischen Parameter des ECOG-Status erhoben worden. Das macht eine Vergleichbarkeit mit Studiendaten schwierig.</p> <p>EUCROSS nahm TKI-naive Patienten, auch nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, auf. Im Vergleich der Entrectinib-Daten mit den Crizotinib-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daten aus EUCROSS zeigt sich kein signifikanter Unterschied (HR 0,77 (KI 0,44 – 1,22)).	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</b></p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von STARKTRK-2 ROS1 EE. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag im Gesamtkollektiv bei 65,6%. Zusätzlich wurden Daten von 43 Patienten mit ZNS-Metastasen ausgewertet. Hier lag die Remissionsrate bei 51,2%. Daten zur Remissionsrate von ZNS Metastasen unter Crizotinib sind für europäische Patienten bisher nicht publiziert.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die Remissionen sind nachhaltig. Der Median der Remissionsdauer lag bei 14,88 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 13,63 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS erfasst.</p> <p>Da kommt es zu Beginn der Therapie mit Entrectinib in allen Domänen zu einer Verbesserung der Funktionen im intraindividuellen Vergleich. Nach längerer Verlaufsbeobachtung und vor allem vor Therapieende verschlechtern sich die Werte.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p><b>A Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 1</math> traten bei 59% der Patienten auf, schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> bei 34% der Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme und Neutropenie, die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren neurologisch und kardial.</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist etwas ausführlicher als der Bericht zu Entrectinib bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusionen. Die Argumentation beschränkt sich fast ausschließlich auf formale Aspekte.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Entrectinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Entrectinib                      3</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das ROS1-positive NSCLC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt sie die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Klinisch und biologisch unterscheidet sich das ROS-1 positive durch die Histologie (fast ausschließlich Adenokarzinome), Geschlecht (&gt;50% Frauen), jüngeres Alter (Median etwa 55 Jahre) und das häufige Auftreten von ZNS Metastasen.</p> <p>Mit Crizotinib steht seit fast 4 Jahren ein wirksamer TKI für die orale Therapie zur Verfügung. Der G-BA hat deshalb Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Weitere wirksame Arzneimittel sind (in alphabetischer Reihenfolge) Brigatinib, Cabozantinib, Ceritinib und Lorlatinib. Diese Arzneimittel sind bei distinkten, molekular definierten NSCLC-Entitäten zugelassen, aber nicht in der Subgruppe des ROS1-positiven NSCLC.</p> <p>Im indirekten Vergleich sind die Remissionsraten der beiden TKI mit 72% (Crizotinib) vs 65,5% (Entrectinib) vergleichbar. Das mediane progressionsfreie und das Gesamtüberleben ist in der Zulassungsstudie von Crizotinib numerisch länger, allerdings ist die Datenbasis von Entrectinib deutlich größer.</p>	<p><u>Bewertung</u></p> <p>Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung eines Wirkstoffes zum ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Entrectinib vorgelegt, jedoch ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.</p> <p>Bei den im Dossier sowie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten indirekten Vergleichen zum Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von Entrectinib mit denen der EUCROSS-Studie und denen der Flatiron Health-Datenbank. Dabei zeigt sich das interessante Phänomen einer Gleichwertigkeit gegenüber den Daten der prospektiven EUCROSS-Studie und einer Überlegenheit gegenüber den Real-World-Daten von Flatiron. Das eröffnet die Diskussion über die Validität der jeweiligen Studienansätze und macht deutlich, dass eine in die Tiefe gehende Charakterisierung von Real World Populationen notwendig ist, um synthetische Vergleichskollektive zu einarmigen Studienpopulationen zu generieren.</p> <p>Ein wichtiges Merkmal von Entrectinib ist die hohe ZNS-Wirksamkeit mit einer Ansprechrate &gt;50%.</p> <p><b>B Entrectinib ist ein weiteres, wirksames Arzneimittel beim ROS1-positiven NSCLC mit hoher ZNS-Wirksamkeit.</b></p>	<p>einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Dass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse vorliegen könnte, zeigt sich vor dem Hintergrund, dass sich die Überlebenszeitanalysen von den Crizotinib-behandelten Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.</p> <p>Zudem ist die Übertragbarkeit der Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund struktureller Unterschiede der Gesundheitssysteme fraglich und wurde auch von Seiten der Stellungnehmer thematisiert.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer nimmt ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.</p> <p>Zudem ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des vorliegenden indirekten Vergleichs nicht möglich.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
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. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol 30:1121-1126, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz131](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131)
7. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al.: Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. J Thorac Oncol 14:1266-1276, 2019. DOI: [10.1016/j.jtho.2019.03.020](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.020)
8. Lim SM, Kim HR, Lee JS et al.: Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. J Clin Oncol 35:2613-2618, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.71.3701](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3701)
9. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al.: Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 20:1691-1701, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2)
10. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al.: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 21:261-270, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

## 5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Entrectinib (Rozlytrek®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> 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)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Entrectinib (Rozlytrek®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Entrectinib ist zudem als Monotherapie zugelassen bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Crizotinib fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Die vom Hersteller vorgelegten Analysen u. a. mit Vergleichen der Ergebnisse aus der einarmigen Basket-Studie STARTRK-2 zu anderen Studien (Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank bzw. EUCROSS) stuft das IQWiG als nicht geeignet ein.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Bestverfügbare Evidenz aus einem indirekten Vergleich</b></p> <p>Der Hersteller legt in seinem Dossier indirekte Vergleiche u. a. aus den Ergebnissen der einarmigen Basket-Studie STARTRK-2 im Vergleich zu anderen Studien (Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank bzw. EUCROSS).</p>	<p><u>Bewertung</u></p> <p>Bei dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die zweite Bewertung eines Wirkstoffes zum ROS1-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit ist festzustellen, dass im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung die bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt wurde. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt mangelt es denen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen an einem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer hat zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Entrectinib vorgelegt, jedoch ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.</p> <p>Bei den im Dossier sowie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten indirekten Vergleichen zum Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Dass eine systematische Verzerrung der Ergebnisse vorliegen könnte, zeigt sich vor dem Hintergrund, dass sich die Überlebenszeitanalysen von den Crizotinib-behandelten Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank und der Studie EUCROSS deutlich unterscheiden.</p> <p>Zudem ist die Übertragbarkeit der Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund struktureller Unterschiede der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitssysteme fraglich und wurde auch von Seiten der Stellungnehmer thematisiert.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie STARTRK-2 zu erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die zuvor noch keinen ROS-1 Inhibitor erhalten haben, vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer nimmt ausschließlich einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.</p> <p>Zudem ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des vorliegenden indirekten Vergleichs nicht möglich.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Entrectinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, nicht belegt ist.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literatur:

1. vfa-Stellungnahme zum Entwurf der IQWiG „Allgemeinen Methoden“ Version 6.0 (31. Januar 2020) S. 5 ff.
2. vfa-Papier „Änderung des IQWiG-Methodenpapiers: Patientensicht im AMNOG in Gefahr“ (05. November 2020)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Entrectinib (D-558)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Januar 2021  
von 12:21 Uhr bis 13:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Daniels-Trautner  
Herr Fecker  
Frau Dr. Hoffmann  
Frau Dr. Janke

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

Frau Friedrich  
Herr Pieper

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

Frau Dr. Art  
Frau Dr. Mark

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Niemann  
Herr Dr. Rikeit

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Dr. Reinmuth

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Eberhardt  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Griesinger  
Herr Prof. Dr. Huber

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

Herr Dr. Werner  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:12 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Dann fangen wir noch einmal an. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Entrectinib, jetzt Anwendungsgebiet NSCLC, einmal ein anderes Anwendungsgebiet. Zunächst einmal Entschuldigung dafür, dass wir mit Verspätung beginnen, aber die vorherige Anhörung hat ein bisschen länger gedauert. Ihnen allen ein gutes neues Jahr und die Hoffnung, dass wir vielleicht ab Sommer ein bisschen mehr Normalität haben.

Wir hatten im schriftlichen Stellungnahmeverfahren als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November des vergangenen Jahres, zu der zum einen Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, dann in einer gemeinschaftlichen Stellungnahme die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, außerdem Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir wie üblich Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Dr. Daniels-Trautner, Frau Dr. Janke, Frau Dr. Hoffmann und Herr Fecker anwesend sein – jawohl. Von den Klinikern müsste Herr Dr. Reinmuth von der DGP anwesend sein; er fehlt. Dann müssten Herr Professor Dr. Eberhardt und Herr Professor Wörmann von der DGHO da sein – jawohl –, außerdem Herr Professor Griesinger und Herr Professor Huber von der AIO – jawohl. Dann müssten Herr Dr. Rikeit und Frau Dr. Niemann von Sanofi da sein – danke schön. Anwesend sein müssten weiter Herr Pieper und Frau Friedrich von Bristol-Myers – ja –, Frau Dr. Mark und Frau Dr. Art von MSD – okay – und schließlich Herr Dr. Werner und Herr Dr. Rasch vom vfa – beide sind anwesend. – Somit sind alle außer Herrn Reinmuth da.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen. Dann machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Daniels-Trautner, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal auch Ihnen ein gutes neues Jahr. Hoffen wir, dass sich die Dinge in der Welt jetzt schnell verbessern. Vielen herzlichen Dank für die Möglichkeit, eingangs unsere zentralen Punkte ansprechen zu dürfen. Wenn es in Ordnung ist, würde ich gerne meinem Kollegen und meinen Kolleginnen zunächst die Möglichkeit geben, sich direkt bei Ihnen vorzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Dr. Hoffmann (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Linda Hoffmann, ich bin Senior Managerin HTA und in dieser Rolle verantwortlich für die Zusammenstellung von Nutzendossiers wie hier für Entrectinib.

**Frau Dr. Janke (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Dr. Hannah Janke, ich bin Medical Lead Benefit Assessment und bin für die medizinischen Aspekte der Entrectinib-Dossiers zuständig.

**Herr Fecker (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Julian Fecker, ich bin Statistiker und für den methodischen Part zuständig.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Und mein Name ist Jan Daniels-Trautner; ich bin Teamleiter in unserer Abteilung frühe Nutzenbewertung.

Entrectinib ist ein oral verfügbarer und selektiver Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor. Die Zulassung erfolgte zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom oder NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben. Außerdem wurde die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion erteilt; darüber werden wir ja heute in der zweiten Anhörung sprechen.

Eine ROS1-Genfusion wird bei nur etwa 2 Prozent der NSCLC-Patienten nachgewiesen. Sie gehört damit zu den seltenen molekularen Treibern innerhalb dieser Erkrankung. Die NSCLC-Patienten mit ROS1-positiven Tumoren sind vergleichsweise jung. Es sind mehrheitlich Frauen betroffen; viele der Patienten haben nie geraucht. ROS1-positive Tumoren haben eine hohe Tendenz, ins Gehirn zu metastasieren. Rund ein Viertel der Patienten zeigt eine ZNS-Metastasierung bereits vor der ersten palliativen Therapielinie.

Das Auftreten von Hirnmetastasen bedeutet eine Zäsur im Krankheitsverlauf der Patienten. Hirnmetastasen können zu kognitiven Einbußen, Behinderung der Motorik oder auch Persönlichkeitsveränderungen führen. Außerdem geht eine ZNS-Metastasierung mit einer Verkürzung der Überlebensprognose einher. Lokale Eingriffe sind mit hohen Risiken verbunden, und viele systemische Therapien erreichen die Hirnmetastasen nicht, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht effektiv überwinden. Entrectinib wurde gezielt dazu entwickelt, nach Passage der Blut-Hirn-Schranke nicht aktiv aus dem ZNS ausgeschleust zu werden. Die Absicht war, den Patienten eine auch im ZNS wirksame, zielgerichtete Behandlungsoption bereitstellen zu können.

Im Dossier haben wir die Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Studie, STARTRK2, zur Behandlung im ROS1-positiven NSCLC dargestellt. Ergänzende Angaben zur Operationalisierung der Analysepopulation und einen detaillierten Patientenfluss für den jüngsten Datenschnitt haben wir mit der Stellungnahme eingereicht.

In der STARTRK2 zeigten knapp zwei Drittel der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie mit Entrectinib. Insgesamt wurde ein medianes Gesamtüberleben von mehr als zweieinhalb Jahren erreicht. Die Studie hat auch die Wirksamkeit von Entrectinib bei Hirnmetastasen demonstriert. Mehr als drei Viertel der Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen zu Baseline hatten ein intrakranielles Ansprechen. Dieses Ansprechen hielt im Median mehr als ein Jahr lang an. Aufgrund der beschriebenen Belastung durch ZNS-Metastasierung sind diese Ergebnisse besonders bedeutsam. Die Verträglichkeit von Entrectinib ist gut, und das Sicherheitsprofil ist wie für einen Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor dieser Klasse erwartbar.

Wir haben zur Nutzenbewertung im Dossier vergleichende Evidenz vorgelegt. Dabei haben wir die Ergebnisse zu Entrectinib aus der STARTRK2 in zwei historischen Vergleichen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also dem ROS1-Inhibitor Crizotinib, gegenübergestellt. In der Stellungnahme haben wir diese Vergleiche auch noch mit dem jüngsten Datenschnitt

eingereicht. Dabei haben wir zum einen patientenindividuelle Daten von mit Crizotinib behandelten Patienten aus dem Flatiron-Health-Register als Vergleich herangezogen. In dieser Datenbank werden Behandlungsdaten aus der Routineversorgung in den USA gesammelt. Die mit Entrectinib behandelten Patienten überlebten im Median 15 Monate länger als die mit Crizotinib behandelten Patienten. Die Ergebnisse bestätigen also den bereits im Dossier dargestellten Vorteil von Entrectinib im Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusätzlich haben wir auch noch einen zweiten Vergleich gegen aggregierte Daten aus der Crizotinib-Studie, EUCROSS, vorgenommen. Hier sehen wir einen positiven Trend im OS zum Vorteil von Entrectinib. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib beim ROS1-positiven NSCLC befindet sich aktuell in Vorbereitung. Der Studienstart wird in wenigen Monaten erwartet.

Mit Entrectinib steht Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC eine neue zielgerichtete Therapieoption mit nachgewiesener Wirksamkeit im ZNS zur Verfügung. Mehr als drei Viertel der Patienten mit ZNS-Läsionen zeigten ein intrakranielles Ansprechen. In dem historischen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib ergab sich durch Entrectinib ein Vorteil beim Gesamtüberleben. Somit ergibt sich in der Gesamtschau für Entrectinib ein Zusatznutzen beim ROS1-positiven NSCLC. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Daniels-Trautner, für diese Einführung. – Ich würde die Fragerunde mit einer Frage an die Kliniker beginnen, und anschließend würden wir in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde gehen.

Sie schreiben in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme, dass Entrectinib neue wirksame Therapieoption beim ROS1-positiven NSCLC sei, insbesondere mit hoher Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen. Sie sagen dann aber auch, dass insgesamt eben doch relativ große Probleme mit Bezug auf die Quantifizierung eines Zusatznutzens bestehen. Wie sehen Sie aus Ihrer Sicht den klinischen Stellenwert von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, also zu Crizotinib, in der Behandlung der ROS1-positiven NSCLC-Patientinnen und -Patienten? Gibt es gegebenenfalls in der Versorgung relevante Unterschiede, patientenindividuell oder was auch immer, die bei der Entscheidung zu berücksichtigen sind, was man einsetzt, den jetzt hier in Rede stehenden und in der Bewertung befindlichen Wirkstoff Entrectinib oder Crizotinib? Können Sie uns dazu vielleicht ein paar Takte sagen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich anfangen; aber Herr Griesinger und Herr Eberhardt sind ja auch zugeschaltet. – Ich glaube, der erste Punkt ist folgender, und ich meine es so, dass es in keinster Weise zynisch aufgefasst wird: Wir haben uns wirklich über die zweckmäßige Vergleichstherapie gefreut. Crizotinib hat bei Ihnen in der damaligen Indikation keinen Zusatznutzen bekommen, weil es keine randomisierte Studie war und es eine kleine Entität war. Von der Zahl her hätte es ja fast einen Orphan-Drug-Status erfüllt, aber es ist nicht vorgesehen für nichtkleinzelliges Lungenkarzinom. Die Realität der Versorgung ist, dass wir Crizotinib bei diesen Patienten einsetzen. Wenn die molekulare Testung gemacht wird, dann ist ROS1 einer der obligaten Parameter, den wir bestimmen. Deswegen finden wir es wirklich höchst positiv, dass Sie vielleicht sogar ein bisschen über Ihren Schatten gesprungen sind und hier einen Standard als zVT festgelegt haben, den wir in der Versorgung

haben, was aber nicht ganz in der Logik und Konsequenz der G-BA-Beschlüsse war. Und noch einmal ganz ausdrücklich: Das ist nur positiv gemeint.

Jetzt wäre es optimal gewesen – wir haben gerade eben eine Studie mit 116 Patienten gehabt –, wenn man die hier in die Studie aufgenommenen Patienten auch randomisiert hätte. Das wäre dann keine dramatisch große Studie geworden. Aber es ist auch möglich, mit kleineren Patientenzahlen randomisierte Studien durchzuführen. Dadurch hätten wir die Frage relativ schnell beantwortet und wären nicht auf indirekte Vergleiche oder mit Versorgungsdaten vergleichende Register angewiesen.

Der Hauptpunkt ist: Es ist grundsätzlich gut für uns, wenn man zwei Therapien hat. Über Crizotinib wurde damals diskutiert. Crizotinib ist in keiner Weise ein nebenwirkungsfreies Medikament, und da ist es sehr wertvoll, ein zweites Präparat zu haben, und – das würde ich gerne gleich an die Kollegen weitergeben – die ZNS-Wirksamkeit ist bei dieser Gruppe von Patienten an sich ein hoher Einzelwert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann gebe ich mal weiter an Herrn Eberhardt und Herrn Griesinger und vielleicht Herrn Huber. Wer möchte beginnen? – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGHO):** Wir hatten im Gemeinsamen Bundesausschuss in den Sitzungen schon mehrmals Situationen, in denen wir molekular gezielte Therapie eingesetzt haben und neue Medikamente besprochen worden sind, die eine besondere Penetration auch ins Nervensystem haben. Ich darf an das Osimertinib bei EGFR erinnern, ebenso an Alectinib und Brigatinib beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit ALK-Translokationen und zuletzt an Lorlatinib. Das sind genau die Situationen, die wir dann auch bei diesen Entitäten gesehen haben, bei denen es mehr Patienten gibt, die diese Kriterien erfüllen. Wenn man randomisierte Studien macht, erkennt man, dass man extrem wichtige Effekte sieht, wenn man diese Medikamente, die eine sehr hohe ZNS-Penetration haben, auch in der Firstline einsetzt, damit man sozusagen einen protektiven Effekt sieht. Das sieht man mittlerweile bei den TKIs, die diese Kriterien erfüllen, sehr gut.

Das Entrectinib ist deshalb so wichtig für uns, weil genau hier für die Situation bei ROS1 genauso ein Effekt mit einer starken Penetration ins ZNS vorhanden ist. Insofern kann ich das, was Herr Wörmann gesagt hat, nur voll unterstützen: Das ist für uns Kliniker absolut wichtig.

Natürlich wäre es viel besser, wenn wir randomisierte Studien hätten, aber ich darf auch noch einmal darauf hinweisen, dass das wirklich eine sehr seltene Erkrankung ist. Wir hatten an unserem großen Tumorzentrum hier in Essen, so würde ich mal sagen, im letzten Jahr zwei, drei Patienten mit einer ROS1-Mutation. Es ist extrem schwierig, in dieser Situation Studien zu akquirieren. Insofern hat der Pharmaunternehmer hier auf diese Basket-Studien – sozusagen als momentan die einzige Möglichkeit, an Daten zu kommen – und dann auch auf die indirekten Vergleiche mit den Versorgungsdaten abgehoben. Also, es ist eine schwierige Situation; aber für uns ist es extrem wichtig, dass wir, wenn solche Medikamente zugelassen sind, auch die Möglichkeit haben, diese Medikamente einzusetzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Jetzt hat sich Herr Professor Huber gemeldet. – Herr Huber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Ich sehe es auch so wie meine Kollegen, dass für die Hirnmetastasen Entrectinib sehr relevant ist. Wir wissen von ALK-Fusionen, dass Crizotinib zerebral praktisch nicht wirkt, sodass bei manifester Hirnmetastasierung meines Erachtens klar ist, dass Entrectinib mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Vorteil hat. Nicht klar ist, ob es auch bei nicht vorbestehenden Hirnmetastasen einen klaren Vorteil hat. Hier kann man davon ausgehen, dass es so ist, aber hier wären natürlich mehr Daten wirklich hilfreich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Ich schaue jetzt noch mal: Herr Griesinger, möchten Sie noch ergänzen? – Ja, bitte schön, Herr Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Gerne. – Ich muss aber sagen, ich kann jetzt nicht viel Zusätzliches beitragen. Vielleicht einmal noch zu dem indirekten Vergleich mit den Registerdaten: Da wissen Sie, dass wir auch ein Register haben, was wir natürlich auch gerne genutzt hätten. Da sind aber die Daten einfach noch nicht reif genug. Ich denke, dass es lobenswert ist, zu versuchen, aus den bestehenden Registerdaten, also Flatiron oder aus einem Cross-Trial-Vergleich mit einer Studie, Signale zu gewinnen.

Ich denke, dass ganz klar ist, dass Entrectinib eine wirksame Substanz ist. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass es für Crizotinib tatsächlich keine verlässlichen Daten gibt, was die ZNS-Aktivität angeht. Die ZNS-Metastasierung scheint bei den ROS1-positiven Tumoren zwar nicht so häufig zu sein wie bei den ALK-positiven Tumoren, aber es gibt hier auch ganz klar das Problem der ZNS-Metastasierung, insbesondere im Verlauf. Insofern scheint es mir auf jeden Fall eine wertvolle Substanz zu sein, wozu wir hier eben gute systematische Daten haben, wenn auch nicht ganz so systematisch, wie wir es gerne hätten und wie es zum Beispiel bei den Alectinib-Studien gemacht worden ist. Aber wir haben eben jetzt hier systematische Daten hinsichtlich des Ansprechens und der Wirksamkeit im Kopf. Insofern kann ich auch nur die Aussage unterstützen, dass die Substanz auf jeden Fall aus klinischer Sicht eine wertvolle Substanz ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi vom IQWiG und dann Frau Pitura von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte zuerst kurz darauf eingehen, was die Kliniker gerade gesagt haben, dass RCTs sinnvoll wären. Das kann und möchte ich nur unterstützen; da haben Sie vollkommen recht. Es ist auch nur zu unterstreichen, dass der Hersteller sogar selber vorhat, eine solche Studie zu machen. Das heißt ja, dass es offensichtlich geht. Das wird man zwar erst am Ende sehen, wenn die Studie fertig ist; aber zumindest ist es schon einmal ein erster Schritt, dass eine solche Studie auch bei den wenigen Patienten geplant ist.

Das Problem mit den ZNS-Metastasen ist natürlich da, klar. Das Problem, wenn man einen indirekten Vergleich machen muss, weil man keine direkten Vergleichsdaten hat, ist aber, dass man dann natürlich auf die Güte und die Qualität der Daten zur Vergleichstherapie angewiesen ist. Sie sind hier nun einmal nicht wirklich gut, wie Sie alle schon gesagt haben. Das ist halt das Problem, das man hier hat. Deswegen ist man, glaube ich, in dieser Situation auf eine solche Studie angewiesen.

Ich habe zwei Fragen an den Hersteller. Erst einmal vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und auch für die nachgereichten Daten. Tatsächlich hatten wir bei der Dossierbewertung so unsere Mühe, einige Sachen nachzuvollziehen, wie wohl auch aus dem Bericht hervorgeht.

Zur Aufteilung und Charakterisierung der Auswertungspopulation etc. haben Sie jetzt einiges nachgereicht.

Wenn ich es richtig verstanden habe – das wäre meine erste Frage –, bedeutet dieses Kriterium mit > 12 Monate bzw. > 6 Monate nach Feststellen des ersten Ansprechens, dass nicht geschaut wird, ob die Patienten ein Ansprechen haben und sie dann erst in die Auswertung hineinkommen, sondern dass einfach alle Patienten, die nach dem Enrollment cut-off date eingeschlossen wurden, nicht in die Auswertung eingegangen sind. Das bedeutet aber, wenn ich jetzt zwölf Monate anlege, dass quasi diese Patienten, die in diesem Jahr zwischen Enrollment cut-off date und Clinical cut-off date eingeschlossen worden sind, nicht in die Auswertung eingehen. Das verstehe ich richtig? Vielleicht können Sie das noch einmal kurz bestätigen.

Meine andere Frage bezieht sich auf den Vergleich selber. Sie hatten im Dossier selbst geschrieben, dass Sie die Auswertungspopulation 2 als die für den Efficacy-Datensatz relevante Population ansehen, sogar als die relevanteste Population ansehen, haben dies aber nicht für den Vergleich angewendet. Das haben Sie jetzt mit der Stellungnahme nachgereicht. Da hätte ich gern noch mal die Rationale von Ihnen gehört, warum Sie da so vorgegangen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Hoffmann, bitte.

**Frau Dr. Hoffmann (Roche):** Herr Vervölgyi, das haben Sie richtig verstanden. Für unsere Datenanalyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die bis zum Enrollment cut-off am 31. Oktober 2018 in die Studie eingeschlossen wurden, und diese wurden dann analysiert, Ansprecher genauso wie Nichtansprecher. Um eben unseren primären Endpunkt, das objektive Ansprechen, feststellen zu können, brauchen wir ein Follow-up von zwölf bzw. sechs Monaten. Ursprünglich waren zwölf Monate mit der FDA abgesprochen, aber die EMA hat sich gewünscht, im letzten Datenschnitt sechs Monate anzulegen, damit wir hier möglichst viele Patienten in der Efficacy auswerten können.

Zu Ihrer zweiten Frage, warum wir den letzten Datenschnitt, den jüngsten Datenschnitt, den wir als bewertungsrelevant ansehen, zunächst nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen haben: Dieser Datenschnitt kam tatsächlich sehr kurzfristig vor der Dossiereinreichung, und es war uns leider aus Zeitgründen nicht mehr möglich, den indirekten Vergleich zu rechnen. Deswegen mussten wir es mit der Stellungnahme nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Herr Vervölgyi, dann Frau Pitura und Herr Jantschak. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Zu Ihrer ersten Frage: Richtig, das bezieht sich auf den primären Endpunkt, also die objektive Ansprechrate. Für alle anderen Endpunkte, sprich, das Gesamtüberleben, Nebenwirkungen etc., wäre es eigentlich nicht notwendig gewesen, diesen Follow-up-Zeitraum zu berücksichtigen. Das hätten Sie also tatsächlich auch auswerten können, auch vor dem Hintergrund, dass wir jetzt eine kleine Patientenpopulation haben. Insgesamt ist das eine relativ seltene Erkrankung. Es wäre ja möglich gewesen, die Daten optimal zu nutzen und dadurch auch möglichst viele Patienten in den Auswertungen für die verschiedenen Endpunkte zu berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Hoffmann.

**Frau Dr. Hoffmann (Roche):** Wenn es okay ist, würde ich gerne für die Antwort an meinen Kollegen Herrn Fecker weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Entschuldigung, jawohl, gerne. – Herr Fecker.

**Herr Fecker (Roche):** Ja, genau, wie Sie es richtig gesagt haben, Herr Vervölgyi: Die Datenschnitte wurden für unseren primären Endpunkt praktisch zurechtgelegt. Da kommt die Rationale, dass man eben jedem Patienten die Chance gibt, ein Ansprechen zu erreichen. Bei den anderen Endpunkten kann man das diskutieren. Am Ende müssen wir uns darauf verlassen, was mit der EMA abgesprochen wurde. Entsprechend wurden auch die Datenschnitte von der EMA so gewünscht. Darauf hatten wir nur bedingt Einfluss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, okay oder Nachfrage?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Nein, danke schön, das reicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann Frau Pitura, KBV, Herr Jantschak, KBV, und Frau Groß, GKV. – Bitte schön, Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Ich glaube, Frau Hoffmann hatte noch eine Ergänzung; das stand gerade im Chat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Frau Hoffmann.

**Frau Dr. Hoffmann (Roche):** Ich wollte nur kurz ergänzen. Für die Sicherheitsdaten hatten wir kein Follow-up, sondern sie wurden selbstverständlich direkt am Enrollment cut-off analysiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. Okay, danke. – Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Guten Tag! Ich habe zwei Fragen, die sich ebenfalls an den pharmazeutischen Unternehmer richten. Die erste Frage bezieht sich auf die direkt vergleichende Studie gegen Crizotinib, die Sie in Ihrem Eingangsstatement erwähnt haben. Da würde ich gerne wissen, ob da eine Interimsanalyse geplant ist.

Meine zweite Frage bezieht sich auf den indirekten Vergleich, basierend auf der Crizotinib-Kohorte aus der US-Routinedatenbank. Da schätzen Sie in Ihrer Stellungnahme das Verzerrungspotenzial geringer ein als für den indirekten Vergleich mit der europäischen klinischen Studie EUCROSS. Da will ich gerne wissen: Wie aussagekräftig ist der Vergleich mit diesen amerikanischen Routinedaten für den hiesigen Versorgungskontext? Es wäre schön, wenn Sie einmal etwas zu der Vergleichbarkeit der Kohorten sagen könnten. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte vom pU? – Frau Janke, bitte.

**Frau Dr. Janke (Roche):** Zu der geplanten Studie Entrectinib versus Crizotinib beim ROS1-positiven NSCLC kann ich Ihnen sagen, dass geplant ist, 220 Patienten in die Studie

einzuschließen, mit einer Eins-zu-eins-Randomisierung. Der primäre Endpunkt für die Analyse ist 2027 geplant; es sind keine Interimsanalysen geplant. Das liegt auch daran, dass es, wie in dieser Anhörung schon oft erwähnt, eben eine seltene Erkrankung ist, sodass man eine gewisse Zeit lang braucht, um Patienten zu rekrutieren und aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen.

Zum anderen Teil Ihrer Frage hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den Patienten, die in den USA behandelt und im Flatiron-Netzwerk dokumentiert wurden, würde ich sagen: Wir können davon ausgehen, dass in den USA ein gut funktionierendes Gesundheitssystem zur Verfügung steht, sodass es unserer Meinung nach keinen Anhalt dafür gibt, dass diese Patienten anders als im deutschen Versorgungskontext behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Pitura, ist das okay für Sie?

**Frau Pitura:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Rückfrage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Ich lese aus der DGHO-Stellungnahme eine gewisse Skepsis gegenüber diesen synthetischen Vergleichskollektiven aus der Flatiron-Datenbank heraus und würde das gerne noch einmal etwas begründet haben. Ich würde auch die Vertreter der Fachgesellschaften etwas zur Spekulation animieren, woraus sich eben diese Unterschiede zwischen der EUCROSS-Studie und den Flatiron-Daten begründen könnten. Wenn ich mir die Analysen vom OS anschau, ist es ja doch ein bemerkenswerter Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wenn ich es richtig gesehen habe, hat Herr Eberhardt gerade gewunken. – Habe ich das richtig gesehen, Herr Eberhardt?

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGHO):** Ich dachte, Herr Griesinger will zu dem ersten Punkt Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut. Dann fangen wir mit Herrn Griesinger an, und dann kommen Sie. Ich hatte Herrn Griesinger nicht gesehen. – Bitte schön, Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Danke. – Die Flatiron-Daten sind sicherlich insofern mit einer gewissen Zurückhaltung zu werten, als wir sie ja auch in der Bewertung bei Alectinib einmal darin hatten, wobei da zum Beispiel eine konsistente ECOG-Bestimmung fehlte. Das war einer der Punkte, weswegen wir eine gewisse Zurückhaltung auch in der DGHO-Stellungnahme adressiert haben. Das ist ein wesentlicher prognostischer Faktor.

Dann hat Herr Jantschak gesagt: ein bisschen spekulieren. – Bei den klinischen Studien ist es in der Regel so, dass gerade diese seltenen Targets nicht immer unbedingt in allen Ländern, wo sie durchgeführt worden sind, dann auch zur Routine des standardmäßigen molekularen Testprogramms gehören, sodass man eine zentrale Testung noch machen muss. Insofern könnte es schon auch sein, dass bestimmte Patienten, die unmittelbar behandlungspflichtig sind, gegebenenfalls nicht abwarten können, bis die molekulare Testung zentral bestätigt worden ist. Insofern kann es schon sein, dass eben die Real-World-Daten wie Flatiron eben doch auch andere Patientenkollektive beinhalten, die dann eben nicht in die Studien

hineingehen. Auch bei CRISP, wo ja auch reale Welt abgebildet wird, sehen wir bei den vorläufigen Analysen, die wir gemacht haben, dass das PFS und auch zum Teil das OS sich nicht mit dem deckt, was wir aus klinischen Studien erwarten würden.

Es ist einfach die klinische Erfahrung, dass ein Patientenkollektiv, das in klinischen Studien eingeschlossen wird, ein anderes ist als das, was in der realen Welt vorhanden ist. Insofern wäre es absolut entscheidend, dass die Patienten für alle klinischen Charakteristika, insbesondere für diejenigen, die prognoserelevant sind, eben in den Flatiron-Daten entsprechend charakterisiert sind. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann habe ich jetzt Herrn Professor Wörmann, dann Herrn Professor Huber und anschließend Herrn Eberhardt, wenn er noch etwas zu ergänzen hat. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Jantschak, ich möchte Ihnen jetzt nicht zu sehr das Gefühl geben, dass wir uns auf dem Glatteis auch ausrutschend bewegen, weil auch wir es grundsätzlich schon gut finden, dass Registerdaten überhaupt in einem Dossier auftauchen. Dass man sich die Mühe gemacht hat, das zu tun, hat auch einen hohen Wert an sich.

Speziell bei diesen Daten gibt es zwei Punkte, die wir, glaube ich, noch diskutieren würden. Der eine Punkt ist, ob Compliance in den USA – in einem System, wo einer über Jahre das Präparat selbst bezahlen muss – möglicherweise dieselbe Bedeutung für die Versorgungsqualität hat, die sie bei uns hat, wo es bezahlt wird; das ist eine Frage, die wir stellen können. Und das Zweite ist die grundsätzliche Frage nach der Tiefe der Dokumentation in Registerdaten. Das ist in der Regel nicht genau dasselbe, was wir in klinischen Studien haben.

Insofern könnten wir eine Reihe von Argumenten anführen, um zu erklären, warum die Real-World-Daten schlechter ausfallen als die Studiendaten – letztlich läuft es darauf hinaus, dass es wertvolle Daten sind –, und um darauf hinzuweisen, dass wir es hier auf gar keinen Fall mit einem schlechteren Ergebnis zu tun haben. Aber daran, ob es wirklich quantifizierbar überlegen ist, haben wir das Fragezeichen gesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Professor Huber und dann Herrn Dr. Eberhardt. – Bitte schön, Herr Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Ich wollte in die gleiche Richtung noch einmal vertiefen. Die Gesundheitssysteme zwischen USA und Deutschland oder Europa sind definitiv nicht gleich. Von daher ist natürlich der Punkt der Compliance, der Adherence zum Beispiel anzuführen. Das könnte durchaus die Unterschiede erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Huber. – Jetzt Herr Eberhardt. – Bitte schön, Herr Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGHO):** Um ganz kurz zu ergänzen, weil zu der europäischen EUCROSS-Studie bisher noch nicht Stellung genommen worden ist: Auch da ist es so gewesen, dass das im Grunde eine Patientensammlung gewesen ist, weil es eben so wenige Patienten sind und im Großen und Ganzen das vor allen Dingen schon eher einen retrospektiven Teil hat. Insofern ist auch das mit Vorsicht zu genießen, völlig korrekt. Aber auf der anderen Seite ist es tatsächlich so – das haben wir ja jetzt gehört –, dass wir froh sind,

überhaupt bei so einer seltenen Erkrankung solche Daten zu haben. Dass die Erkrankung so selten ist, das haben wir jetzt auch schon beim Pharmaunternehmer gehört, der sagt, dass die Studie 2027 dann randomisiert vorliegen wird und ausgewertet sein wird. Ich meine, das sind sechs Jahre, in denen wir sozusagen gar keine Möglichkeit hätten, die Substanz einzusetzen. Das gebe ich einfach nur noch einmal grundsätzlich zu bedenken. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fecker vom pU dazu.

**Herr Fecker (Roche):** Ich würde gerne noch etwas zu den möglichen Unterschieden ergänzen. Methodisch gibt es nämlich auch einen Unterschied. Wir haben bei der Flatiron-Registerdatenbank die Datensätze, also die patientenindividuellen Daten, während wir bei der EUCROSS nur die publizierten aggregierten Daten haben. Methodisch gesehen, haben die patientenindividuellen Daten natürlich einen höheren Informationsgehalt; da können wir feiner adjustieren und mögliche Verzerrungen besser reduzieren. Also, methodisch gesehen, gibt es da schon einen Vorteil für die Flatiron-Datenbank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann frage ich Herrn Jantschak: Frage beantwortet? – Ja, okay. Dann Frau Groß, GKV-SV.

**Frau Groß:** Ich habe eine Frage, die sich auf die Nebenwirkungen bezieht. Wir haben hier aufgrund des indirekten Vergleichs keine Möglichkeit, Nebenwirkungen zu vergleichen. Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Wie schätzen Sie das UE-Profil ein, auch in Bezug auf die kardialen Toxizitäten und das Frakturrisiko, auch im Vergleich zu Crizotinib, und wie sehen Sie die kognitiven Einschränkungen? Könnte das nicht gegebenenfalls im Hinblick auf das Auftreten von ZNS-Metastasen problematisch sein, die ja auch wiederum zu kognitiven Einschränkungen führen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte von den Klinikern? – Es meldet sich keiner. – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGHO):** Ja, vielleicht ganz kurz dazu. Das Auftreten dieser kognitiven Nebenwirkungen ist relativ typisch für die Substanzen, die eben eine besonders gute Durchdringung des ZNS haben. Das haben wir eigentlich noch viel ausgedehnter beim Lorlatinib bei ALK gesehen. Dass es hier jetzt mit hineinspielt, das kann von diesem Effekt herkommen. Aber im Prinzip ist ja für die Effektivität der Substanz die Durchdringung des ZNS besonders wichtig. Und klinisch, so muss man sagen, sind diese Effekte beim Entrectinib deutlich geringer ausgeprägt als das, was wir zum Beispiel beim Lorlatinib in einzelnen Fällen gesehen haben oder sehen. Also, ich würde es von meiner Seite so sagen: Wir sehen beim Entrectinib jetzt nicht das große Problem mit den ZNS-Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, wir sollten vielleicht gar keinen Zweifel daran lassen, dass es eine extrem bedrohliche Situation für die Patienten ist und dass wir starke und wirksame Präparate haben. Wenn Sie sich die damals berichteten Daten zu Crizotinib und Ceritinib angucken, so haben wir dabei auch über erhebliche Nebenwirkungen gesprochen. Ich habe hier die Daten bei dieser Studie nicht da; in der gleich folgenden nächsten Anhörung war die Abbruchrate von Patienten unter Entrectinib aufgrund von Nebenwirkungen 12 Prozent. Das ist nicht Null, aber jetzt auch keine sehr ungewöhnlich hohe Zahl. Also: Ja,

das ist ganz ernst zu nehmen, auch abzuschätzen, und es geht ein bisschen in die Richtung, die ich ganz am Anfang ansprach: Es ist gut für uns, dass wir im Zweifelsfalle auch eine Möglichkeit haben, auf ein etwa gleich wirksames Präparat zu wechseln, zumindest was die nicht-neurologische Wirksamkeit angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann frage ich Frau Groß: Frage beantwortet?

**Frau Groß:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Janke hatte sich noch gemeldet – ich nehme an, dazu –, und dann kommt Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Frau Janke.

**Frau Dr. Janke (Roche):** Ich wollte gerne ergänzen, dass bei der Safety-Population in der ROS1-Kohorte die Therapieabbruchrate bei knapp 7 Prozent lag und der Großteil der kognitiven unerwünschten Ereignisse, über 90 Prozent, von milder oder moderater Ausprägung waren, zum Großteil reversibel, bis zum Datenschnitt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi und dann Frau Müller.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte nur kurz auf das eingehen, was Herr Fecker eben zu den methodischen Unterschieden zwischen der Propensity-Score-Analyse und dem MAIC sagte, den Sie gegenüber der EUCROSS-Studie gemacht haben. Klar, da gibt es methodische Unterschiede. Trotzdem steht und fällt das natürlich mit den eingehenden Informationen für die möglichen Confounder. Wenn ich jetzt eine Propensity-Score-Analyse mache, aber nur eine Information zu allen möglichen Confoundern habe, hilft mir das alles nicht. Die Grundvoraussetzung muss sein, dass ich möglichst zu allen prognostischen Faktoren Informationen habe. Wenn das erfüllt ist, dann kann man darüber reden, ob ich hier methodische Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren habe. Ich glaube, das muss man noch einmal klarstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich habe eine kürzere Frage zu dem am Anfang diskutierten Thema der ZNS-Metastasen. Der pU hat ja ausgeführt, dass Vereinzelte bereits zu Beginn ZNS-Metastasen hatten und dass von denen, wenn ich das richtig verstanden habe, drei Viertel ein Ansprechen gezeigt haben, das auch relativ lange angehalten hat. Über die anderen – das wissen wir – können wir nichts aussagen. Für diejenigen, die sich unter Therapie entwickeln, ist nichts untersucht worden, wenn ich das richtig verstanden habe.

Professor Huber von der AIO hat ja gesagt, Crizotinib wirkt zumindest beim ALK-positiven non-small-cell Lung Cancer nicht auf die ZNS-Metastasen; das war seine Aussage. Jetzt ist meine Frage, die an die Kliniker geht: Wir berücksichtigen ja auch den natürlichen Verlauf. Wenn ich Baseline-Daten habe, und ich sage jetzt, unter Entrectinib haben drei Viertel mit ZNS-Metastasen zu Beginn ein Ansprechen gezeigt, gibt es dann beim natürlichen Verlauf spontane Rückbildungsprozesse, und wie ist Ihre Erfahrung unter Crizotinib? Kommt das bezüglich der ZNS-Wirksamkeit oder Wirksamkeit auf ZNS-Filiale einem natürlichen Verlauf

nahe, oder würde man da zu weit gehen, wenn man sagte, das habe gar keine Wirkung, wie ich das eben bei Herrn Professor Huber natürlich für die ALK-positiven non-small-cell Lung Cancer verstanden habe?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Professor Griesinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ich glaube, man muss die Aussage von Herrn Huber, dass es überhaupt keinen Einfluss hat, vielleicht ein bisschen präzisieren oder relativieren. Der Einfluss von Crizotinib auf ALK-positiv ZNS-Metastasen ist ja gegenüber Chemotherapie geprüft worden, und hier konnte gezeigt werden, dass Crizotinib besser war als Chemotherapie. Man muss aber auf der anderen Seite sagen, dass etwa 30 bis 40 Prozent der Patienten, wenn sie unter Crizotinib bei ALK-positiven Tumoren progredient sind, dann eben auch ZNS-Metastasen entwickeln. Insofern hat es eine gewisse Effektivität; sie ist aber sicherlich deutlich geringer als die Zweit- oder Drittgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitoren bei ALK. Es ist eben auch so, dass wir aufgrund der Wirkungsweise von Entrectinib vermuten, dass das auch bei ROS-positiven Patienten der Fall sein wird. Dafür sprechen die Daten beim Entrectinib, und ich kann nur wiederholen: Wir haben eben keine verlässlichen Daten betreffs Crizotinibs, was ZNS-Metastasen angeht. – Ich weiß nicht, ob das die Frage beantwortet.

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank, genau das wollte ich wissen. Also, man kann nicht sagen, Crizotinib wäre vergleichbar mit einem natürlichen Verlauf. Sonst hätte man eventuell darüber nachdenken können, was man mit dem Vergleich zu Baseline anfängt, sofern über die Zeit im einarmigen Vergleich – – Aber das haben Sie klar gesagt: Das ist in diesem Ausmaß hier nicht der Fall.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Vielleicht noch im Nachgang – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung! Herr Professor Huber hatte sich jetzt gemeldet, dann noch mal Herr Professor Griesinger. – Das sage ich, damit wir das hier in der gebotenen Ordnung durchführen und nicht privat Dialoge geführt werden. – Bitte schön, Herr Professor Huber, dann Herr Professor Griesinger, dann kann Frau Müller das abschließend bewerten. – Bitte schön, Herr Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Meine Aussage wurde vorhin letztlich ein bisschen verkürzt wahrgenommen. Es ist nicht so, dass Crizotinib keine Wirkung hat; aber es hat im Verhältnis zu anderen eine deutlich geringere Wirkung. Bezüglich ROS1 haben wir einfach keine Daten. Ich zumindest kann dazu nicht Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Huber. – Jetzt noch mal Herr Griesinger, dann Frau Müller zur Bewertung.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Vielleicht noch einmal im Nachgang: Wir haben jetzt Evidenz, was die Effektivität bei ROS1-positiven Tumoren und ZNS-Metastasen angeht, für das Entrectinib. Insofern wäre für mich dann natürlich auch völlig klar, dass, wenn ich einen Patienten mit ZNS-Metastasen am Anfang habe, dieser Patient dann eben mit Entrectinib behandelt werden sollte, weil wir dort, wie gesagt, Evidenz haben, beim Crizotinib jedoch nicht. Die Alternative wäre, dass er dann schlimmstenfalls eine Ganzhirnbestrahlung bekommen müsste. Wir hatten schon in vielfältigen Anhörungen gesagt, dass das natürlich für die

Patienten neurokognitiv usw. und von der Lebensqualität her eben deutlich ungünstiger wäre als eine zielgerichtete Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dieser Hinweis war noch ganz wichtig. – Jetzt Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich kann nur vielen Dank sagen. Das hat das für mich geklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wunderbar, danke. – Ich habe jetzt keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer an dieser Stelle die Möglichkeit geben, ein Fazit zu ziehen. Dann würden wir unterbrechen und um 14 Uhr die nächste Anhörung machen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Ich nehme an, wieder Herr Daniels-Trautner. – Herr Dr. Daniels-Trautner, bitte schön.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Vielen Dank. – Herzlichen Dank für die intensive Diskussion. Ich möchte kurz zusammenfassen. Die Hauptpunkte, über die wir gesprochen haben, waren die zVT Crizotinib und in dem Kontext die indirekten Vergleiche, die wir jetzt als aktuell bestverfügbare Evidenz im Dossier und in der Stellungnahme zur Verfügung gestellt haben, und auch die geplante randomisierte kontrollierte Studie.

Ganz bedeutsam war natürlich auch in unserer Diskussion, dass es beim ROS1-positiven NSCLC in vielen Fällen zu einer ZNS-Metastasierung kommt und dass die Folgen von solchen Hirnmetastasen das Leben von Patienten schwer belasten und auch die Überlebensprognose verkürzen. Somit steht eben mit Entrectinib Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC eine neue zielgerichtete Therapieoption mit nachgewiesener Wirksamkeit im ZNS zur Verfügung. Wir haben darüber gesprochen, dass mehr als drei Viertel der Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen ein intrakranielles Ansprechen zeigten. In den historischen Vergleichen, die wir vorgelegt haben, haben wir einen Vorteil von Entrectinib im Gesamtüberleben gegenüber Crizotinib gesehen. Das RCT wird in wenigen Monaten beginnen.

Gesamthaft sehen wir für Entrectinib, basierend auf der aktuellen Evidenz, einen Zusatznutzen beim ROS1-positiven NSCLC. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank, Herr Dr. Daniels-Trautner, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die klinischen Experten. Herzlichen Dank auch an die anderen Mitarbeiter des pU, die uns jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, bei unserer Entscheidungsfindung zu berücksichtigen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen weiter Punkt 14 Uhr mit dem anderen Anwendungsgebiet. Denjenigen, die wir dann nicht mehr sehen, wünsche ich noch einen schönen Resttag. An dieser Stelle unterbrechen wir die Sitzung. – Danke schön.

Schluss: 13:12 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2019-B-218 Entrectinib**

Stand: Juni 2020

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

### Entrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLCs]

#### 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“*

- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden EGFR-Mutationen wurden nicht berücksichtigt.
- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

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

#### **Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

- Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 19.09.2019
- Brigatinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 04.07.2019
- Durvalumab (NSCLC): Beschluss vom 04.04.2019
- Alectinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 21.06.2018
- Alectinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 19.10.2017
- Atezolizumab (NSCLC): Beschluss vom 16.03.2018
- Ceritinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 01.02.2018
- Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19.10.2017
- Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19.10.2017
- Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, Monotherapie): Beschluss vom 03.08.2017
- Ceritinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 16.03.2017
- Crizotinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 16.06.2016
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16.03.2017
- Pembrolizumab (NSCLC, nach Chemotherapie): Beschluss vom 02.02.2017
- Crizotinib (ALK-positives NSCLC): Beschluss vom 15.12.2016
- Nivolumab (NSCLC, nicht-plattenepitheliale Histologie): Beschluss vom 20.10.2016

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

### Entrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLCs]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

- Ramucirumab (NSCLC): Beschluss vom 01.09.2016
- Nintedanib (NSCLC): Beschluss vom 18.06.2015

#### Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 4.9.2019) - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

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

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

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Entrectinib L01XE56 Rozlytrek®	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.
<b>Chemotherapien:</b>	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
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 [...].
Paclitaxel	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die

L01CD01 generisch	potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed 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. Pemetrexed 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. Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine®	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Alectinib L01XE36 Alecensa®	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten. Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.
Brigatinib L01XE43 Alunbrig®	Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.
Ceritinib L01XE28 Zykadia®	Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

<p>Crizotinib L01XE16 Xalkori®</p>	<p>XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> <li>• Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> <li>• Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li> </ul>
<p>Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®</p>	<p>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.</p>
<p>Erlotinib L01XE03 Tarceva®</p>	<p><u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u> 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. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.</p>
<p>Lorlatinib L01XE44 Lorviqua®</p>	<p>Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI);</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.</li> </ul>
<p>Nintedanib L01XE31 Vargatef®</p>	<p>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.</p>
<p>Trametinib L01XE25 Mekinist®</p>	<p>Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.</p>

<b>Antikörper:</b>	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	<p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.</p> <p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALKpositivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.</p> <p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.</p>
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.
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	<p>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</p> <p>OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p>
Durvalumab L01XC28 Imfinzi®	IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1$ % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] <math>\geq 50</math> %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq 1</math> %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.</p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.</p>
Ramucirumab L01XC21	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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2019-B-218 (Entrectinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 24. September 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews .....	21
3.3 Systematische Reviews.....	28
3.4 Leitlinien.....	103
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	147
Referenzen .....	149
Anhang .....	156

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AFA	Afatinib
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATEZO	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/central nervous system
CTX	Cytotoxic Chemotherapy
DAHTA	DAHTA Datenbank
DCR	Disease Control Rate
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINTE	Nintedanib
NIVO	Nivolumab
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PC	paclitaxel and carboplatin
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression Free Survival
Pt+B	Platinum plus Bevacizumab
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SQ	Squamous

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Targeted Agent
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference.
WT	Wild Type

## **1 Indikation**

Behandlung des fortgeschrittenen (Stadium IIIB und höher) nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.04.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, 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 1304 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. Nachträglich wurden drei G-BA-Dokumente identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Insgesamt ergab dies 82 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **G-BA, 2019 [13].**

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab vom 19. September 2019.

#### **Anwendungsgebiet**

KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS1):

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)  
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)  
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50$  % (TPS1): Pembrolizumab als Monotherapie

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS1):

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie:
  - Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50$  % (TPS1):

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie:
  - Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2019 [12].**

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 Brigatinib - Vom 4. Juli 2019

#### **Anwendungsgebiet**

Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Ceritinib oder Alectinib

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2019 [18].**

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab

#### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2018):**

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1$  % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1$  % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

#### **Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab gegenüber Best-Supportive-Care:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2018 [29].**

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 21.06.2018

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2017):**

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Crizotinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib:**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

---

**G-BA, 2018 [14].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Ceritinib

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

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

**Vergleichstherapie**

Crizotinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2018 [23].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Atezolizumab

**Anwendungsgebiet**

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

1) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist

- Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Pembrolizumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie, Pembrolizumab: nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  1 %))

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

### Anwendungsgebiet

2) Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie nicht angezeigt ist

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## G-BA, 2019 [11] .

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie; Stand 04.09.2019.

### III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie

b) Behandlungsziel: palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Erlotinib

- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin
- Vinorelbin

d) Spezielle Patientengruppe: Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen
- Monotherapie

...

---

### **G-BA, 2017 [21].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv)

#### **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)

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)

#### **Vergleichstherapie:**

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

---

#### **G-BA, 2017 [26].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Dabrafenib (BRAF-V600 Mutation).

#### **Anwendungsgebiet**

„Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.“

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:  
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus  
*oder*  
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)  
*oder*  
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:  
alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### 2) Patienten mit Vorbehandlung:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:  
Docetaxel oder Pemetrexed
- Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:  
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.

---

#### **G-BA, 2017 [17].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 - Pembrolizumab.

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

oder

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

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

## **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

### **G-BA, 2017 [27].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 – Trametinib.

#### **Anwendungsgebiet**

Trametinib (Mekinist®) in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.

#### 1) Patienten ohne Vorbehandlung:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
  - oder
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
  - oder
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
  - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### 2) Patienten mit Vorbehandlung:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:
  - Docetaxel oder Pemetrexed
- Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:
  - 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.

---

**G-BA, 2017 [25].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 – Alectinib.

**Anwendungsgebiet**

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2017 [22].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 / 19. Oktober 2017 – Ceritinib

**Anwendungsgebiet**

Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Docetaxel oder Pemetrexed

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2017 [16].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Februar 2017 – Pembrolizumab

### **Anwendungsgebiet**

KEYTRUDA ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab 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].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Crizotinib

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.10.2012):**

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [28].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Nivolumab

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 04.04.2016):**

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

*[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung von Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Über den Zusatznutzen von Nivolumab bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie informiert der Beschluss zu Nivolumab vom 4. Februar 2016.]*

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Docetaxel oder Pemetrexed
- oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)
- oder
- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib 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 [15].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Ramucirumab

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.01.2016):**

Ramucirumab (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.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Docetaxel oder Pemetrexed  
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
- oder
- Gefitinib oder Erlotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)
- oder
- Crizotinib

(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [20].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht -kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1 -positiv, Erstlinie)

**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).

**Vergleichstherapie**

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

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

oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

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

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2015 [24].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 – Nintedanib.

**Anwendungsgebiet**

Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed

*oder*

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

*oder*

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel:**

- Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Santos FN et al., 2015 [65].**

Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population.

### **Fragestellung**

- To assess the effectiveness and safety of different cytotoxic chemotherapy regimens for previously untreated elderly patients with advanced (stage IIIB and IV) NSCLC.
- To also assess the impact of cytotoxic chemotherapy on quality of life.

### **Methodik**

#### Population:

- patients 70 years of age and older with previously untreated and histologically confirmed NSCLC, with metastatic disease and/or pleural effusion (stage IIIB or IV).

#### Intervention/Komparator:

We classified chemotherapy regimens into three categories.

- Non-platinum monotherapy.
- Non-platinum combination therapy.
- Platinum combination therapy.

We considered trials comparing these compounds, whatever the numbers.

Categories were compared according to the following.

- Non-platinum monotherapy versus non-platinum combination therapy.
- Non-platinum therapy (given as a single agent or in combination) versus platinum combination therapy.

#### Endpunkte:

- Primär:
  - Overall survival
  - QoL
- Sekundär:
  - One-year survival rate (1yOS).
  - Progression-free survival (PFS).
  - Objective response rate (ORR), classified according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), World Health Organization (WHO) criteria, or individual study criteria.
  - Serious adverse events (grade 3 or above, according to WHO or National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC))

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

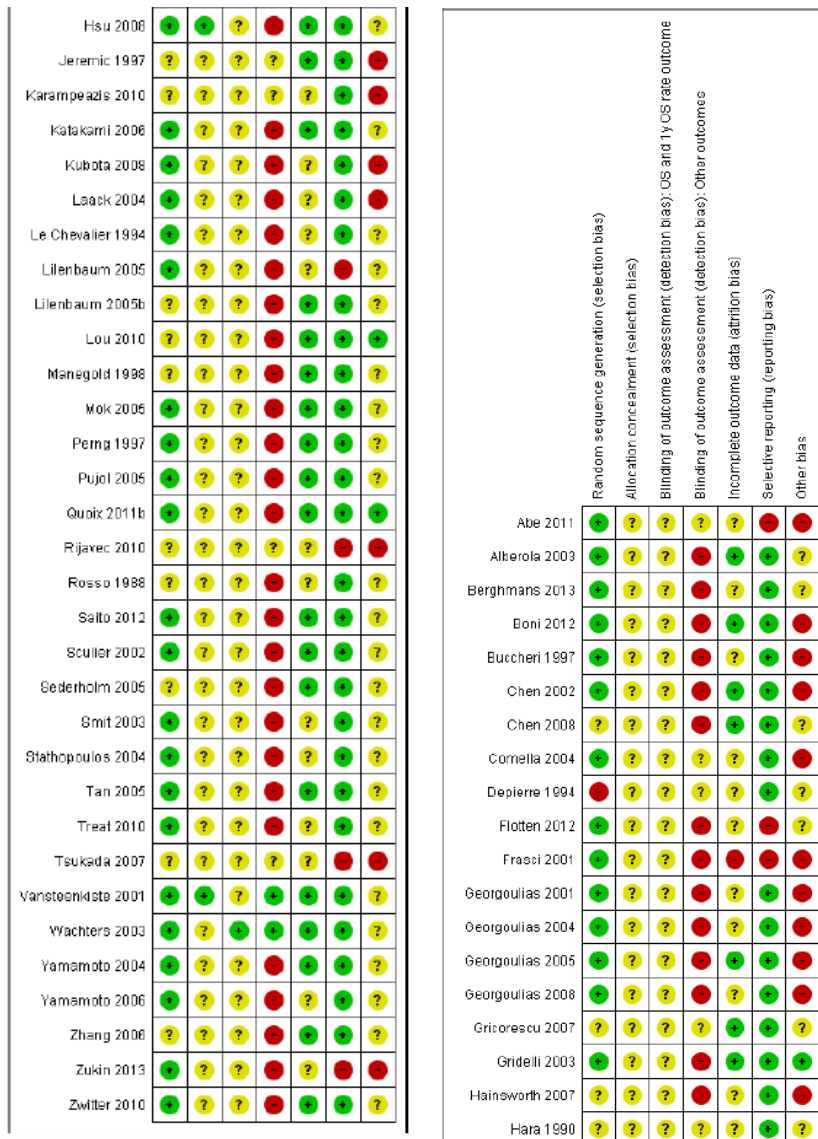
- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 51 (13,103), nur RCTs

Qualität der Studien:

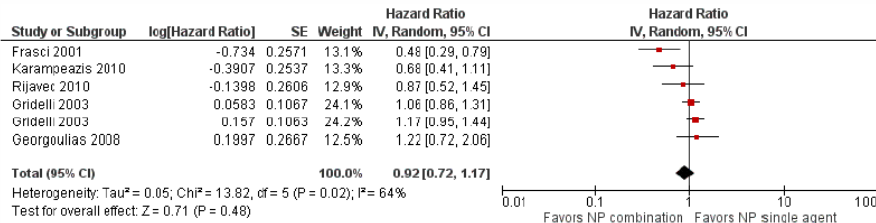


Studienergebnisse:

Non-platinum single-agent versus non-platinum combination therapy

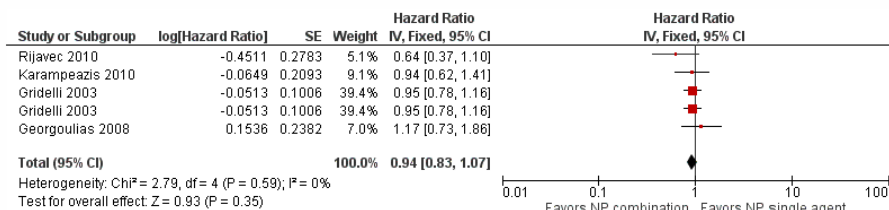
- o OS: The meta-analysis of five RCTs involving 1294 participants showed no differences in OS between treatment strategies (hazard ratio (HR) 1.01, 95% confidence interval (CI) 0.89 to 1.15) and significant heterogeneity among trials ( $I^2 = 64\%$ ). As a result of the presence of heterogeneity, we performed an analysis using a random-effects model with no impact on effects of the intervention (HR 0.92, 95% CI 0.72 to 1.17)

**Figure 4. Forest plot of comparison: I Non-platinum single agent vs non-platinum combination, outcome: I.1 Overall survival (OS).** Gridelli 2003 was designed for a separate comparison of each single-agent arm (V arm and G arm) vs the combination arm (VG arm). Therefore, each entry for this trial represents one comparison (V vs VG and G vs VG arm).



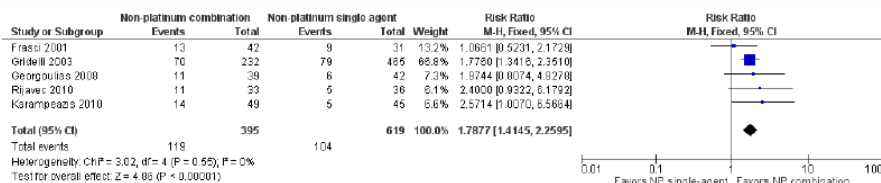
- QoL: Only two RCTs included quality of life (QoL) assessment in the trial design. We were not able to perform a meta-analysis because of the paucity of available data.
- PFS: The meta-analysis of four RCTs involving 942 participants showed no impact on the PFS of non-platinum combination over nonplatinum single-agent therapy (HR 0.94, 95% CI 0.83 to 1.07) with low heterogeneity among trials (I<sup>2</sup> = 0%)

**Figure 5. Forest plot of comparison: I Non-platinum single-agent vs non-platinum combination, outcome: I.3 Progression-free survival.**



- ORR: The meta-analysis including 1014 participants assessed from five RCTs showed statistically significant improvement in response rate (RR 1.79, 95% CI 1.41 to 2.26; I<sup>2</sup> = 0%) with no heterogeneity among trials (I<sup>2</sup> = 0%)

**Figure 6. Forest plot of comparison: I Non-platinum single agent vs non-platinum combination, outcome: I.6 Overall response rate (ORR).**



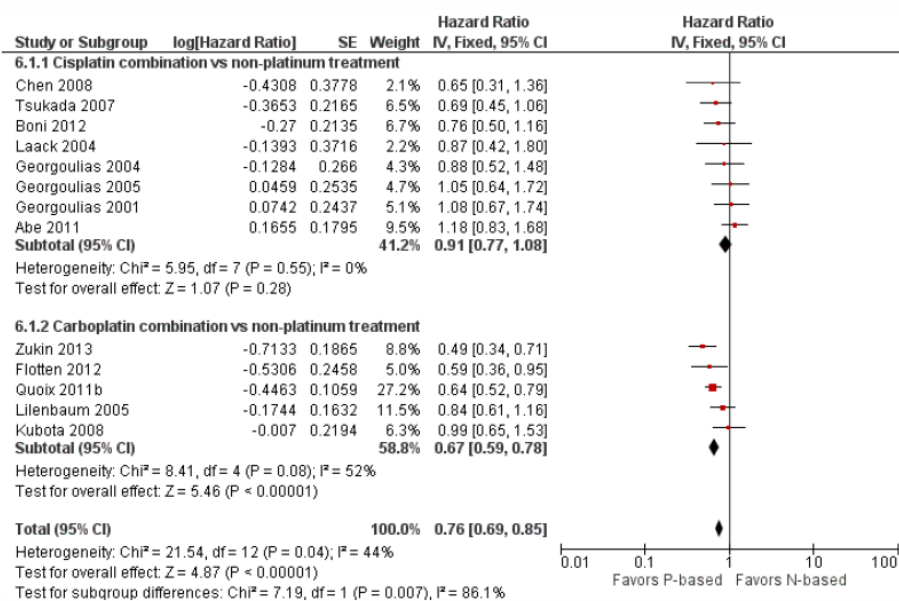
- Toxicity:
  - Grade 3 or higher hematological adverse events: We found no significant differences in risk of anemia (RR 1.18, 95% CI 0.57 to 2.40; participants = 1064; five studies; I<sup>2</sup> = 0%), neutropenia (RR 1.19, 95% CI 0.93 to 1.54; participants = 1064; five studies; I<sup>2</sup> = 24%), febrile neutropenia (RR 0.34, 95% CI 0.04 to 3.20; participants = 995; four studies; I<sup>2</sup> = 0%), or thrombocytopenia (RR 1.58, 95% CI 0.82 to 3.04; participants = 995; four studies; I<sup>2</sup> = 0%).
  - Grade 3 or higher non-hematological adverse events: We found no significant differences in risk of fatigue (RR 1.16, 95% CI 0.69 to 1.96; participants = 995; four studies; I<sup>2</sup> = 0%) or emesis (RR 1.73, 95% CI 0.68 to 4.43; participants = 995; four studies; I<sup>2</sup> = 0%). For diarrhea, constipation, and mucositis, few grade 3 or 4 events were observed in all included trials

### Non-platinum therapy versus platinum combination therapy

The meta-analysis of 13 RCTs involving 1705 elderly participants showed improvement in OS in favor of platinum combination treatment (HR 0.76, 95% CI 0.69 to 0.85), with moderate heterogeneity observed among trials (I<sup>2</sup> = 44%)

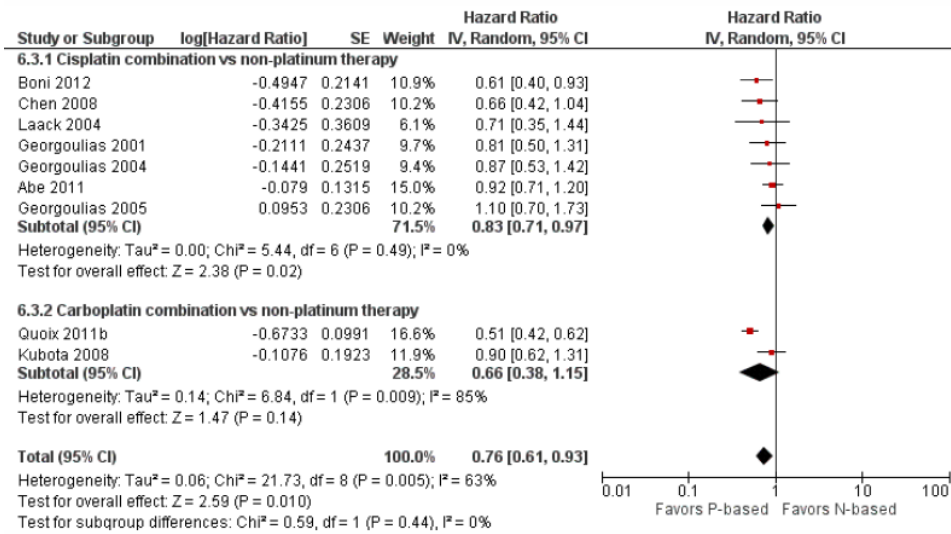
Exploratory analysis by platinum agent showed improvement in OS for carboplatin combination treatment (HR 0.67, 95% CI 0.59 to 0.78) and no significant differences for cisplatin combination treatment (HR 0.91, 95% CI 0.77 to 1.08) over non-platinum therapy. Differences between subgroups reached statistical significance (Chi<sup>2</sup>= 7.16; P value = 0.007; I<sup>2</sup> = 86%), suggesting greater benefit of carboplatin over cisplatin regimens when compared with non-platinum therapy.

**Figure 7. Forest plot of comparison: 3 Overall survival analysis for platinum combination by cisplatin or carboplatin combination, outcome: 3.1 Overall survival by platinum agent.**



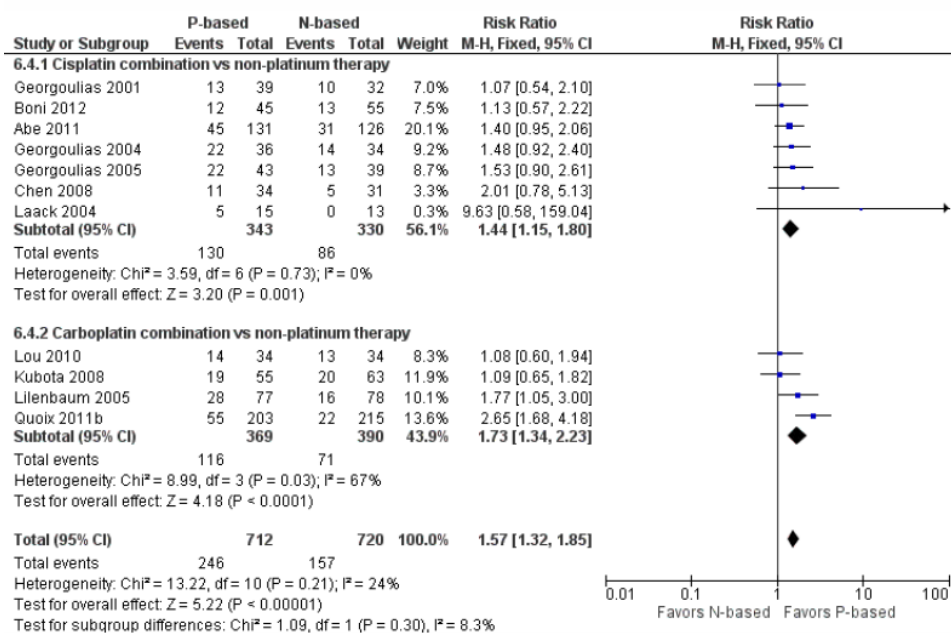
- QoL: Only five RCTs included QoL assessment. However, we were not able to perform a meta-analysis of these data because of the paucity of data provided.
- PFS: The meta-analysis of nine RCTs with 1273 elderly participants showed significant improvement in PFS in favor of platinum combination over non-platinum therapy (HR 0.70, 95% CI 0.63 to 0.79). In light of the presence of significant heterogeneity (I<sup>2</sup> = 63%), we performed an analysis using a random-effects model, while maintaining a significant difference in PFS in favor of platinum combination (HR 0.76, 95% CI 0.61 to 0.93).

**Figure 8. Forest plot of comparison: 3 Outcome analysis for platinum combination by cisplatin or carboplatin combination, outcome: 3.3 Progression-free survival by platinum agent.**



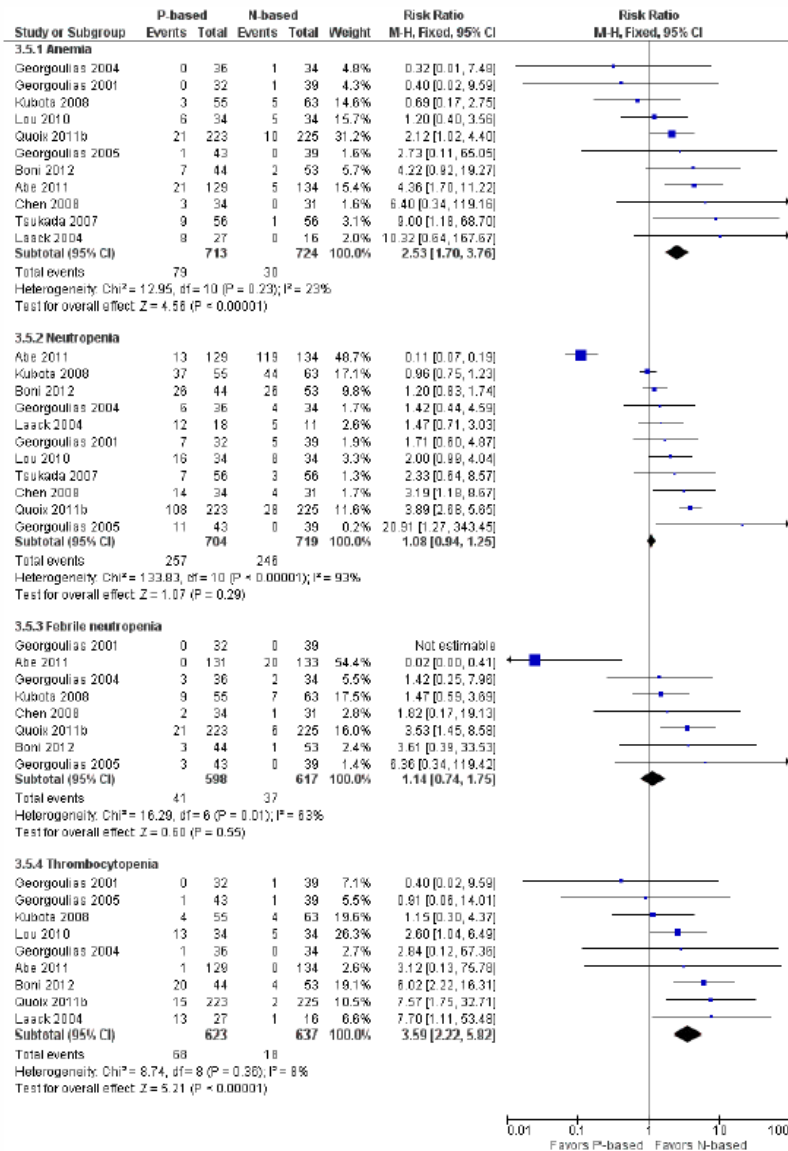
- ORR: The meta-analysis from 11 RCTs with 1432 elderly participants showed benefit in RR in favor of platinum combination over nonplatinum regimens with low heterogeneity among trials (RR 1.57, 95% CI 1.32 to 1.85; I<sup>2</sup> = 24%)

**Figure 9. Forest plot of comparison: 3 Outcome analysis for platinum combination by cisplatin or carboplatin combination, outcome: 3.4 Objective response rate by platinum agent.**



- Toxicity:
  - Hematological grade 3 or higher adverse events: Using a fixed-effect model, we found greater risk of anemia (RR 2.53, 95% CI 1.70 to 3.76; participants = 1437; 11 studies; I<sup>2</sup> = 23%) and thrombocytopenia (RR 3.59, 95% CI 2.22 to 5.82; participants = 1260; nine studies; I<sup>2</sup> = 8%) for platinum combinations. We found no statistically significant differences in risks of neutropenia (RR 1.08, 95%CI 0.94 to 1.25; participants = 1423; 12 studies; I<sup>2</sup> = 93%) and febrile neutropenia (RR 1.14, 95% CI 0.74 to 1.75; participants = 1215; eight studies; I<sup>2</sup> = 63%), and results for both were associated with high heterogeneity among trials.

**Figure 10. Forest plot of comparison: 4 Non-platinum vs platinum combination therapy, outcome: 4.6 Grade 3 or higher hematological toxicity for platinum therapies.**



- Non-hematological grade 3 or higher adverse events: We found higher risk of fatigue (RR 1.56, 95% CI 1.02 to 2.38; participants = 1150; seven studies; I<sup>2</sup> = 0%), emesis (RR 3.64, 95% CI 1.82 to 7.29), and peripheral neuropathy (RR 7.02, 95% CI 2.42 to 20.41; participants = 776; five studies; I<sup>2</sup> = 0%) associated with platinum combination treatment. We found no statistically significant differences in the incidence of diarrhea (RR 1.75, 95% CI 0.91 to 3.38; participants = 1075; seven studies; I<sup>2</sup> = 21%) and mucositis (RR 0.93, 95% CI 0.33 to 2.67; participants = 740; five studies; I<sup>2</sup> = 0%)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our assessment of treatment effect supports the use of platinum combination for fit elderly patients with advanced NSCLC, with advantages for survival (number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) for 1yOS 12.6, 95% CI 7.8 to 34.5) and response rate (NNTB for ORR 8.0, 95% CI 5.0 to 14.3). Nonetheless, such treatment is also associated with greater risk of grade 3 or 4 hematological (number needed to treat for an additional harmful

outcome (NNT<sub>H</sub>) for anemia 15.6, 95% CI 8.7 to 34.5; NNT<sub>H</sub> for thrombocytopenia 13.7, 95% CI 7.4 to 28.6) and non-hematological adverse events (NNT<sub>H</sub> for peripheral neuropathy 32.3, 95% CI 10.1 to 142.9). Exploratory analysis also suggests that carboplatin combinations should be preferred over cisplatin combinations; however, this finding should be interpreted with caution, as it was not based on a direct comparison between cisplatin and carboplatin combinations. For patients who are not candidates for platinum treatment (unfit), our findings suggest an increase in response rate in favor of non-platinum doublets, with similar efficacy for survival. Unfortunately, we also found scarce evidence on the impact of different treatment regimens on quality of life, challenging the process of decision-making.

#### *Kommentare zum Review*

- Der Mutationsstatus wurde in diesem CR nicht untersucht
- Gemischte Population (Stadium IIIB und IV): Keine separaten Ergebnisse (z.B. fortgeschritten vs. metastasiert).

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Liu GF et al., 2019 [48].**

Efficacy and adverse events of five targeted agents in the treatment of advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis of nine eligible randomized controlled trials involving 5,059 patients.

#### **Fragestellung**

to conduct a comprehensive review for assessing the efficacy and adverse events of erlotinib, gefitinib, vandetanib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of NSCLC patients with network meta-analysis.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with advanced or metastatic NSCLC aged between 20 and 95 years

##### Intervention/Komparator:

- NMA: placebo, erlotinib, gefitinib, vandetanib, dacomitinib, and icotinib

##### Endpunkte:

- PFS, overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), diarrhea, fatigue, rash, and cough

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane Library from inception to May 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk assessment tool bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs that satisfy the inclusion criteria were involved in this meta-analysis.
- A total of 5,059 patients with advanced or metastatic NSCLC were involved, in which the number of patients who received erlotinib was relatively larger.

##### Charakteristika der Population:

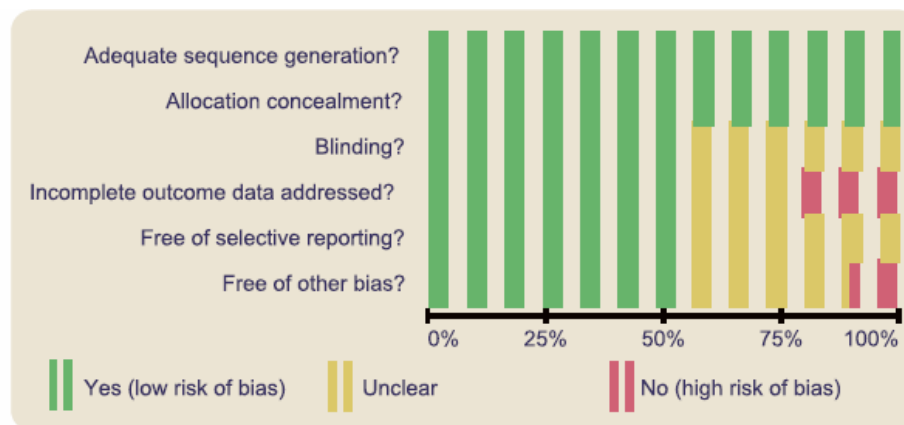
- The subjects in five studies included in this network meta-analysis were from the Asians and that in other four enrolled studies were from the Caucasians. In addition, nine included studies were all two-arm trials.

**TABLE A1** Baseline characteristics of included studies

First author	Year	Country	Follow-up (year)	Interventions		Sample size			Gender (Male/Female)		Age (years)	
				T1	T2	Total	T1	T2	T1	T2	T1	T2
S. S. Ramalingam	2016	Australia	5.5	B	E	121	55	66	28/27	33/33	62 (34–79)	61 (32–84)
K. Kelly	2015	America	2	A	B	973	350	623	209/141	366/257	61.8 ± 9.34	62.0 ± 9.28
Y. Shi	2013	China	1	C	F	395	196	199	111/85	117/82	57 (50–64)	57 (50–62)
L. Zhang	2012	China	1	A	C	296	148	148	92/56	83/65	55 (20–75)	55 (31–79)
Y. L. Wu	2012	China	3	A	B	125	65	60	42/23	40/20	54 (30–77)	55 (33–73)
J. S. Lee	2012	Korea	2	A	D	924	307	617	147/160	288/329	60 (21–84)	60 (20–85)
S. T. Kim	2012	Korea	2	B	C	96	48	48	7/41	7/41	56 (32–81)	60 (37–83)
R. B. Natale	2011	America	2	B	D	1,240	617	623	393/224	381/242	61 (26–85)	61 (26–92)
F. Cappuzzo	2010	Italy	3	A	B	889	451	438	338/113	321/117	60 (30–81)	60 (33–83)

Note. A, placebo; B, erlotinib; C, gefitinib; D, vandetanib; E, dacomitinib; F, icotinib; NR, not reported; T, treatment.

### Qualität der Studien:



**FIGURE A2** Cochrane systematic bias evaluation chart of nine included studies [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

### Studienergebnisse:

- Pairwise meta-analysis of efficacy and adverse events of five targeted drugs
  - In terms of efficacy, the PFS (months) of NSCLC patients treated with gefitinib was relatively shorter when compared with patients treated with icotinib (WMD = -2.50; 95% CI = -3.17 to -1.83); compared with NSCLC patients treated with gefitinib,
  - the PFS of patients treated with placebo and erlotinib was shorter (placebo vs. gefitinib: WMD= -2.20; 95% CI = -2.65 to - 1.75; erlotinib vs. gefitinib: WMD= -1.80; 95% CI = -2.64 to - 0.96);
  - the placebo-related ORR was comparatively lower when compared with gefitinib and erlotinib (gefitinib vs. placebo: OR = 0.02; 95% CI = 0.00–0.16; erlotinib vs. placebo: OR = 0.37; 95% CI = 0.23–0.59);
  - the placebo-related DCR was comparatively low when compared with gefitinib and erlotinib (gefitinib vs. placebo: OR = 0.41; 95% CI = 0.25–0.66; erlotinib vs. placebo: OR = 0.55; 95% CI = 0.42–0.71).
  - In terms of adverse events, compared with erlotinib (OR = 0.16; 95% CI = 0.12–0.21), gefitinib (OR = 0.29; 95% CI = 0.15–0.57), and vandetanib (OR = 0.15; 95% CI = 0.10–0.22),

- the placebo-related incidence of diarrhea was comparatively lower; compared with NSCLC patients treated with vandetanib, patients treated with erlotinib had relatively lower incidence of diarrhea (OR = 0.61; 95% CI = 0.49–0.77);
- placebo-related incidence of fatigue was relatively lower than erlotinib (OR = 0.69; 95% CI = 0.48–0.99);
- compared with NSCLC patients treated with gefitinib, patients treated with erlotinib had relatively higher incidence of fatigue (OR = 10.36; 95% CI = 1.14–363.58);
- compared with erlotinib (OR = 0.06; 95% CI = 0.05–0.08), gefitinib (OR = 0.11; 95% CI = 0.06–0.20) and vandetanib (OR = 0.17; 95% CI = 0.11–0.25), patients treated with placebo had comparatively lower incidence of rash;
- compared with vandetanib, the incidence of rash in patients treated with erlotinib was relatively higher (OR = 1.58; 95% CI = 1.24–2.01);
- compared with gefitinib, placebo was related to comparatively higher incidence of cough (OR = 2.40; 95% CI = 1.05–5.45).
- Network evidence of the population that received five targeted drugs
  - This study included five targeted agents: erlotinib, gefitinib, vandetanib, dacomitinib, and icotinib. Conclusions can be drawn that the number of patients treated with erlotinib, vandetanib, and gefitinib in the treatment of advanced or metastatic NSCLC was relatively larger, and the number of patients treated with dacomitinib and icotinib in the treatment of advanced or metastatic NSCLC was relatively smaller.
  - When compared with placebo, the ORR of patients with advanced or metastatic NSCLC who were treated with gefitinib was comparatively higher (OR = 14.92; 95% CI = 1.62–285.70);
  - the DCR of patients treated with erlotinib and gefitinib was relatively higher than those treated with placebo (erlotinib vs. placebo: OR = 1.82; 95% CI = 1.01–3.21; gefitinib vs. placebo: OR = 2.44; 95% CI = 1.16– 5.16);
  - four targeted drugs (placebo, erlotinib, gefitinib, and icotinib) indicated no significant difference in terms of PFS
  - Compared with placebo, patients with advanced or metastatic NSCLC who were treated with erlotinib, gefitinib, and vandetanib were associated with relatively higher incidences of diarrhea (erlotinib vs. placebo: OR = 5.76, 95% CI = 3.81-10.09; gefitinib vs. placebo: OR = 4.02; 95% CI = 2.00-8.94; vandetanib vs. placebo: OR = 8.45; 95% CI = 4.40-15.48);
  - patients treated with erlotinib suggested relatively higher incidence of fatigue when compared with gefitinib (OR = 14.11; 95% CI= 1.10–442.90);
  - compared with placebo, patients treated with erlotinib, gefitinib, vandetanib, and icotinib indicated relatively higher incidence of rash (erlotinib vs. placebo: OR = 14.79; 95% CI = 9.48–25.70; gefitinib vs. placebo: OR = 9.64; 95% CI = 4.14–22.45; vandetanib vs. placebo: OR = 7.92; 95% CI = 3.89–16.24; icotinib vs. placebo: OR = 6.79; 95% CI = 1.89–23.54);
  - in terms of cough, no significant difference was detected in the incidence of cough among the three targeted agents (placebo, gefitinib, and erlotinib)
- SUCRA value of efficacy and adverse events of five targeted drugs
  - the SUCRA value of five targeted agents for the treatment of advanced or metastatic NSCLC indicated that with regard to efficacy, icotinib has the highest SUCRA value for

PFS (months) and DCR (PFS: 83%; DCR: 77.8%), and the SUCRA value of gefitinib ranked highest with regard to ORR (83.4%) among the five targeted agents. Among the five targeted agents, erlotinib had the lowest SUCRA value in the aspect of adverse events, such as rash, cough, and fatigue (fatigue: 44.5%; rash: 24.2%; cough: 43.5%), and vandetanib had the lowest SUCRA value in terms of diarrhea (28.8%).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

To briefly conclude, this network meta-analysis revealed that the efficacies of gefitinib and icotinib for advanced or metastatic NSCLC were comparatively better; in terms of adverse events, the toxicities of erlotinib and vandetanib were relatively greater. However, these conclusions need further validation by more fully designed sample parameters and a more comprehensive analysis of multiple factors. In addition, the subjects of enrolled studies regarding the history of any inflammatory disease such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) confine the efficacy to a certain extent. It is also noteworthy that differences between the sample sizes of interventions may lead to the restriction of universal conclusion. Nevertheless, this network metaanalysis could have certain guiding implications for the clinical application and treatment of advanced or metastatic NSCLC. A further study could be designed with larger sample parameters and more involved factors, thereby offering more choice for clinical treatment.

### *Kommentare zum Review*

- Icotinib und Vandetanib sind für dieses Anwendungsgebiet nicht in Deutschland zugelassen.

---

### **Hess LM et al., 2018 [33].**

**First-line treatment of patients** with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analyses.

### **Fragestellung**

The objectives of this systematic review and meta-analysis were to compare the survival, toxicity, and quality of life of patients treated with necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin.

### **Methodik**

#### Population:

- Advanced or metastatic squamous NSCLC, who had not received any prior chemotherapy treatment for the disease

#### Intervention/ Komparator:

- Nicht klar definiert; market authorization for use in NSCLC or that were recommended by clinical treatment guidelines

#### Endpunkte:

- OS, PFS, QOL, and toxicity outcome

Recherche/Suchzeitraum:

- search strategy was conducted on January 27, 2015 and was updated on August 21, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 35 Studien
- davon wurden 12 Studien in die Meta-Analyse aufgenommen

Charakteristika der Population:

- Only three of the studies were phase II trials (27,29,61)
- The majority of the trials included were not limited to squamous NSCLC

Citation	Comparators	Planned maximum treatment duration	No. of squamous patients (% of study arm)
<b>Included in meta-analysis</b>			
Chen <i>et al.</i> (27)	Erlotinib 150 mg/day	6 cycles, optional to PD	19 (33.3%)
	Vinorelbine 60–80 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles, optional to PD	13 (23.2%)
Hoang <i>et al.</i> (25)	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Not reported	60 (20.9%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Not reported	50 (17.8%)
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Not reported	56 (19.6%)
	Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	Not reported	58 (20.3%)
Kubota <i>et al.</i> (28)	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	46 (23%)
	Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles	30 (15%)
Lilenbaum <i>et al.</i> (29)	Erlotinib 150 mg/day	To PD	11 (21.2%)
	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	4 cycles	8 (15.7%)
Morabito <i>et al.</i> (30) (CAPPA-2)	Gemcitabine 1,200 mg/m <sup>2</sup>	4 cycles	9 (32%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup>	4 cycles	10 (36%)
Pirker <i>et al.</i> (31,32)	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	187 (33%)
Gatzemeier <i>et al.</i> (33) (FLEX)	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> + cetuximab 250 mg/m <sup>2</sup> (starting dose 400 mg/m <sup>2</sup> )	6 cycles; cetuximab to PD	190 (34%)
Socinski <i>et al.</i> (34)	Nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles, optional to PD	229 (44%)
	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles, optional to PD	221 (42%)
Spigel <i>et al.</i> (35)	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6 day 1, every 21 days	6 cycles	57 (100%)
	Necitumumab 800 mg days 1,8 + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + carboplatin AUC 6 day 1, every 21 days	Up to 6 cycles; necitumumab to PD	110 (100%)
Tan <i>et al.</i> (36) (GLOB-3)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	64 (33.5%)
	Vinorelbine (IV 30 mg/m <sup>2</sup> ; oral 80 mg) + cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	65 (34.2%)
Thatcher <i>et al.</i> (14) (SQUIRE)	Gemcitabine 1,250 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Up to 6 cycles	548 (100%)
	Necitumumab 800 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1,250 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	Up to 6 cycles; necitumumab to PD	545 (100%)
Treat <i>et al.</i> (37)	Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 5.5	6 cycles	67 (17.7%)
	Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles	74 (19.6%)
	Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles	61 (16.1%)
Yoshioka <i>et al.</i> (38) (LETS Study)	Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> + carboplatin AUC 6	6 cycles	59 (20.9%)
	S-1 40 mg/day, days 1–14 + carboplatin AUC 5	6 cycles	55 (19.5%)

#### Qualität der Studien:

- Only 3 clinical trials included in the systematic literature review were categorized as low quality

#### Studienergebnisse:

##### • **OS (8 Studien)**

- All comparators, with the exception of carbo + S-1, were associated with a higher HR than neci + gem + cis. A very wide CrI for OS was observed in one study
- When including carbo + S-1, the probability of neci + gem + cis being the highest ranked treatment option was 22.0%, whereas the probability for carbo + S-1 was 45.2%. Neci + carbo + tax had a 17.3% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 9.8% probability, and all others had less than a 5% probability of being the highest ranked OS option.
- When excluding the carbo + S-1 regimen because this agent is not available beyond Asia and may not be a relevant comparator worldwide, neci + gem + cis had a 35.4% probability of being ranked first for OS, neci + carbo + tax had a 30.8% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 18.5% probability, and nab-tax + carbo had a 10.8% probability.

##### • **PFS (9 Studien)**

- Neci + gem + cis demonstrated longer PFS compared with all other comparators.
- The probability of neci + gem + cis being the highest ranked for PFS in the HR analysis was 63.0%. Nab-tax + carbo had an 11.1% probability, carbo + S-1 had an 11.0% probability, and gem + docetaxel + vinorelbine had a 6.5% probability. All other comparators had less than a 5% probability of being the highest ranked
- When excluding carbo + S-1, neci + gem + cis had a 70.8% probability of being the highest ranked option for PFS, nab-tax + carbo had a 12.7% probability, gem + docetaxel + vinorelbine had a 7.0% probability, and all other comparators had less than a 5% probability.

##### • **Adverse events and Quality of life**

- No analyses

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Results of this clinical-trial based network meta-analysis suggest that carboplatin plus S-1 and necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin may have OS benefits versus other regimens and that necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin may also have PFS benefits versus other comparators. However, these results should be interpreted with caution due to the limited number of studies, few of which focused exclusively on squamous NSCLC, the inability to adjust for covariates, and the wide credible intervals. Data were not available to conduct a network meta-analysis of either toxicity or QOL.

#### *Kommentare zum Review*

- The consistency assumption could not be explored because of the lack of closed loops in the network that included neci + gem + cis.
- Mutationsstatus unklar

---

**Armoiry X et al., 2018 [2].**

Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis

**Fragestellung**

This systematic review with network meta-analysis compared the efficacy and safety of currently licensed second-line treatments in patients with late stage non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Methodik**

Population:

- advanced/metastatic NSCLC (IIIB or IV) NSCLC of squamous, non-squamous, or mixed histology who experienced failure to prior first-line chemotherapy → *Hinweis*: Study populations had to have negative or predominantly negative expressions of ALK and EGFR

Intervention/Komparator:

- Docetaxel (DOC), Pemetrexed (PEM), Ramucirumab plus docetaxel (RAM + DOC), Erlotinib (ERL), Nintedanib plus docetaxel (NINTE + DOC), Afatinib (AFA), Nivolumab (NIVO), Pembrolizumab (PEMBRO), and Atezolizumab (ATEZO)

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and drug-related grade 3±5 adverse-events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- from January, 2000 to July, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (7,581 participants) comparing nine drugs
- Six RCTs included only people receiving second-line treatment, while four others included those receiving both second- and third-lines

Charakteristika der Population:

- All studies included predominantly people with stage IV NSCLC and performance status 1.

Qualität der Studien:

- Nine studies were considered at high risk of bias for PFS and OS (due to the lack of blinding of participants and personnel). The five RCTs evaluating immunotherapies were open-label and therefore were rated as high-risk on the domain of performance bias. The only study at low RoB for all the domains was LUME-LUNG 1. The majority of studies were rated as high-risk on 'other domains of bias' due to being funded by industry.

Studienergebnisse:

- Overall survival:
  - Four drugs (NIVO, ATEZO, PEMBRO, and RAMU+DOC) showed a significant improvement on OS compared to DOC in head-to-head comparisons.

## OS-All histologies

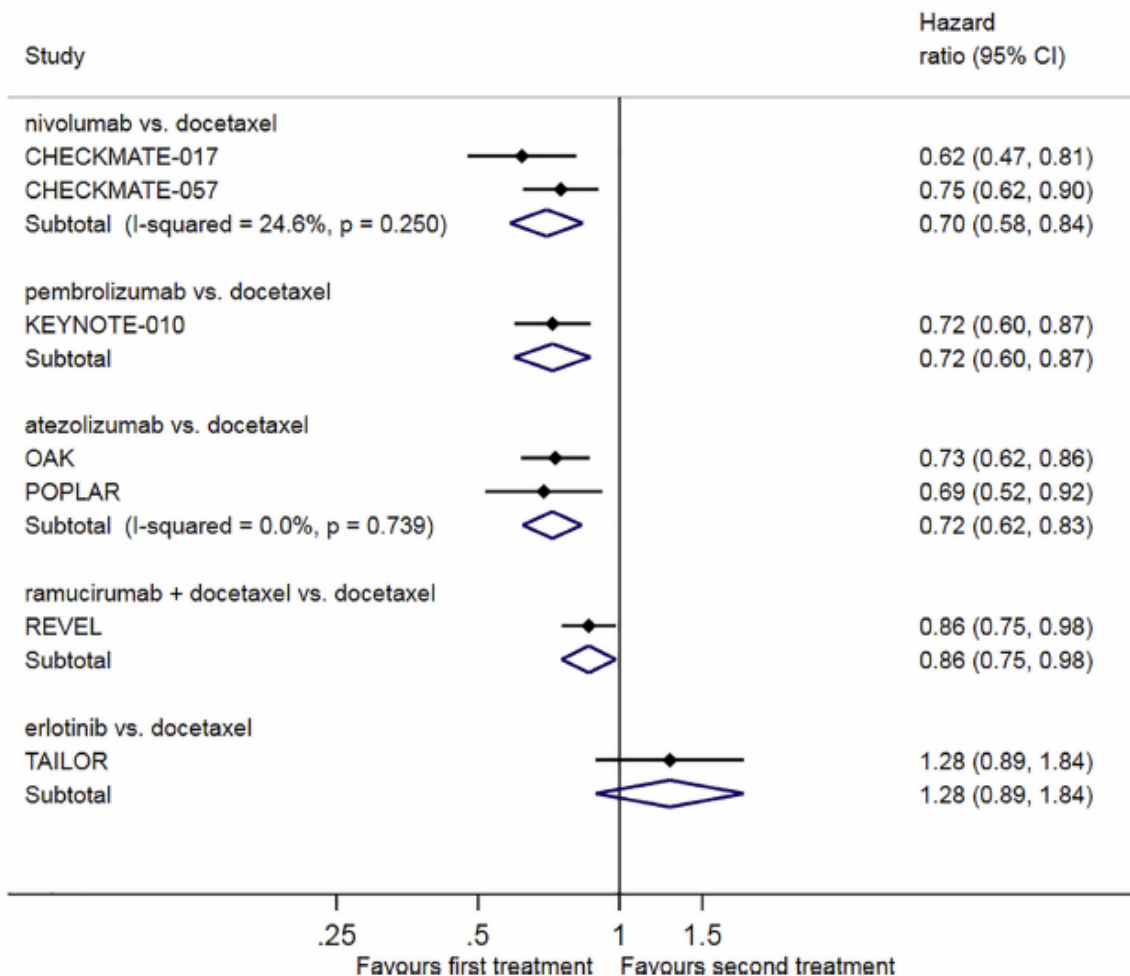


Fig 3. Pairwise meta-analyses, OS in all-histology NSCLC.

- Indirect comparisons of drugs superior to DOC showed greater SUCRA values for the checkpoint inhibitors NIVO (0.82), ATEZO (0.77), PEMBRO (0.77) than for RAMU+DOC (0.42). There was no significant difference in OS across three highest ranking drugs (HR = 0.98, 95% CI 0.79, 1.21 for NIVO vs ATEZO; HR = 0.98, 95% CI 0.77, 1.25 for NIVO vs PEMBRO).
- Progression-free survival:
  - In head-to-head comparisons, only RAMU+DOC showed a significant improvement in PFS compared to DOC. Only the RAMU+DOC vs ERLO and NIVO vs ERLO indirect comparisons reached statistical significance. The SUCRA rankings suggested RAMU+DOC (0.84) as the best intervention followed by NIVO (0.81), PEMBRO (0.57), ATEZO (0.45), DOC (0.31) and ERLO (0.02) which ranked last.
- Drug-related grade 3±5 adverse events:

- Direct comparisons showed significantly reduced risk of drug-related grade 3±5 AE with NIVO, ATEZO, PEMBRO, and ERLO compared to DOC alone. The same drugs were associated with reduced risk of these AEs compared to RAMU+DOC in indirect comparisons.
- The SUCRA values for the checkpoint inhibitors were higher (range: 0.63±1.00) than for ERLO (0.49). Of the three highest ranking drugs (NIVO, ATEZO, PEMBRO), the safety profile of NIVO was significantly better than that of ATEZO (RR = 0.55, 95% CI 0.38, 0.79) and PEMBRO (0.52, 95% CI 0.34, 0.81).
- Discontinuation due to drug-related AE:
  - No NMA could be conducted for this outcome, because unlike for the previous outcome the RR estimates from direct comparisons were not stable across different points of study follow-up.
- Overall results (cluster rank analysis):
  - Overall, NIVO, ATEZO and PEMBRO exhibited dominance in efficacy and safety over alternative therapies. According to the cluster rank analysis, NIVO was the drug with both the highest probability of being the most effective (overall survival) and the safest (drug-related grade 3±5 AEs) followed by ATEZO and PEMBRO.
- Efficacy outcomes by histology subgroups:
  - The NMA for safety outcomes could not be performed due to sparse data.
  - Non-squamous histology:
 

Based on the SUCRA rankings for OS), checkpoint inhibitors (PEMBRO, ATEZO, and NIVO) were the best interventions (0.94, 0.75, and 0.67, respectively) followed by PEM (0.59), NINTE + DOC (0.46), RAMU+DOC (0.46), and DOC (0.15), with ERLO (0.0) ranking the last.

Among the four drugs with the highest rankings on OS, no significant difference was observed.

For PFS, the network plot included one closed loop allowing a mixed treatment comparison between DOC, ERLO, and PEME. There was no evidence of inconsistency for the mixed treatment comparison (DOC, ERLO, PEME comparisons) within this loop (p = 0.07).

The SUCRA rankings from the NMA suggested that RAMU+DOC (0.85) and NINTE+DOC (0.83) were the best interventions followed by PEMBRO (0.58) and NIVO (0.49), PEME (0.49), and DOC (0.16), with ERLO (0.10) ranking the last. Among the four drugs with the highest rankings on PFS, no significant difference was observed.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In this review, we advanced the existing knowledge by comparing drugs approved in people with non-specific late-stage NSCLC. Our results indicate that the use of immunotherapies in people diagnosed with non-specific late stage NSCLC should be promoted. Amongst our included studies, more than 3,500 patients received licensed dosing of DOC, which proved relatively unsuccessful on both survival and safety. The use of DOC may now be judged irrelevant as a comparator intervention for approval of new drugs for second line treatment of NSCLC.

---

**Sheng M et al., 2016 [67].**

Targeted drugs for unselected patients with advanced non-small cell lung cancer: a network meta-analysis

**Fragestellung**

A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of first-line chemotherapy and targeted therapy in unselected patients with advanced NSCLC and also estimated the rank probability of each treatment, expecting it will be helpful for making evidence-based clinical decision for physicians and patients. Methodik

Population:

- patients with confirmed locally advanced or metastatic NSCLC

Intervention/Komparator

- NMA: first-line treatments
  - at least two arms of different treatment regimens, chemotherapy, placebo or targeted therapy

Endpunkte:

- ORR and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 2015 using PubMed, EMBASE and Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

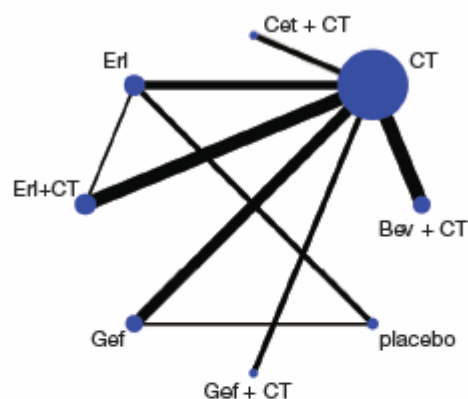
- 24 randomized clinical trials
- Five trials applied bevacizumab (Bev), seven trials applied gefitinib (Gef), ten trials applied erlotinib (Erl) and the other two trials applied cetuximab (Cet)
- A total of 13,060 patients were enrolled, patients median age varied from; 38.2–100% of patients were adenocarcinoma; sixteen trials predominantly enrolled White patients whereas other six had a majority of Asian patients excluding the unreported data.
- For the outcomes of interest, eight different treatment arms were assessed: placebo, CT, Erl, Gef, Erl + CT, Gef + CT, Bev + CT, Cet + CT.

Qualität der Studien:

- 14/24 studies were reported as high quality and the remaining 10 studies as acceptable quality.
- Based on the GRADE criteria, the overall quality of the evidence about ORR, neutropenia, rash and diarrhea were rated as moderate, and the quality of the evidence about thrombocytopenia and anemia were rated as low

### Studienergebnisse:

- Pairwise comparisons
  - For unselected patients, Bev + CT (OR =2.19; 95% CI, 1.55–3.11; P<0.001), Erl + CT (OR =1.64; 95% CI, 1.05–2.57; P=0.031) and Cet + CT (OR =1.68; 95% CI, 1.96–2.36; P=0.003) were associated with statistically significantly higher incidence of ORR than CT.
  - The estimated OR for Gef + CT and Gef compared with CT showed a consistent trend for higher ORR, although they did not reach statistical significant. However, Erl was associated with inferior efficacy compared with CT (OR =0.81; 95% CI, 0.23–2.78; P=0.735).
  - In terms of rash and diarrhea, Erl + CT, Gef + CT, Cet + CT and Gef were associated with significantly greater odds compared with CT. While CT showed statistically significantly more incidence of neutropenia and anemia compared to Gef and Erl. The risk of thrombocytopenia did not show any statistically significant difference among all the treatment arms except CT vs. Gef (OR =0.13; 95% CI, 0.03–0.61; P=0.009).
  - An estimate consistent with large heterogeneity (>50%) was seen in three comparisons for ORR, two comparisons for rash, one comparison for neutropenia and one comparison for thrombocytopenia, while no large heterogeneity was seen in comparisons concerning anemia and diarrhea.
- Network meta-analysis



**Figure 2** Network of studies comparing objective response rate of different agents for unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. Each link represents at least one study, width of each link is number of trials per comparison, size of each node is proportional to the total sample size. CT, chemotherapy; Bev, bevacizumab; Gef, gefitinib; Erl, erlotinib; Cet, cetuximab.

- showed that Bev + CT had a statistically significantly higher incidence of ORR relative to the other six different treatments, including placebo (OR =6.47; 95% CI, 3.85–10.29), Erl (OR =2.81; 95% CI, 2.08–3.70), CT (OR =1.92; 95% CI, 1.61–2.28), Gef (OR =1.40; 95% CI, 1.10–1.75), Erl + CT (OR =1.46; 95% CI, 1.17–1.80) and Gef + CT (OR =1.75; 95% CI, 1.36–2.22), whereas placebo and Erl were associated with statistically significantly lower incidence of ORR.
- Trend analyses of rank probability revealed that Bev + CT had the highest probability of being the best treatment arm in term of ORR, followed by Cet + CT.

- Meanwhile, Cet + CT showed significant severer rash and thrombocytopenia compared with Bev + CT. Gef was probable to be the rank 3 for ORR but was associated with relatively low risk for grade  $\geq 3$  toxicities.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, our study suggested that the use of bevacizumab in combination with chemotherapy in the treatment of unselected patients with advanced NSCLC may offer a greater ORR and moderate toxicity. We hope this network meta-analysis may guide physicians in the therapeutic decision-making.

### *Kommentare zum Review*

- Cetuximab besitzt für dieses Anwendungsgebiet in Deutschland keine Zulassung.

---

### **Wu D et al., 2017 [72].**

Which treatment is preferred for advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor in second-line therapy? A meta-analysis comparing immune checkpoint inhibitor, tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy

### **Fragestellung**

We compared the efficacy of PD-1/PD-L1 antibody, first-generation EGFR-TKI and chemotherapy in second- or third-line setting with Bayesian indirect method that allowed for combining direct and indirect evidence, aiming to identify the optimum treatment that could provide best survival benefit for advanced NSCLC patients with WT EGFR tumors.

### **Methodik**

#### Population:

- Pre-treated patients with advanced NSCLC, defined as unresectable locally advanced, metastatic or recurred disease (stage IIIB or IV).

#### Intervention + Komparator:

- two or more treatments among standard chemotherapy, first-generation EGFR-TKI and PD-1/PD-L1

#### Endpunkt:

- hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) for OS and/or PFS

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane databases and EMBASE January 2017, with no date and language restriction

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration method

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 open-labeled, randomized Phase II/III trials accruing 6462 patients with advanced NSCLC were finally included in this meta-analysis. 3341 patients bearing WT EGFR tumors

### Charakteristika der Population:

- Eastern Cooperative Oncology Group or World Health Organization performance status of 0 to 2
- All the four trials containing PD-1/PD-L1 antibody arm used FDA-approved dose. Three of them were performed in second- or third-line setting, the other one was second-line setting [26].
- All 12 trials containing chemotherapy arm used recommended drugs (single-agent docetaxel or pemetrexed is standard second- or higher-line treatment) with standard dosing schedule.
- All the 8 trials containing EGFR-TKI arm used standard dosing schedule (erlotinib, 150 mg orally daily; gefitinib, 250 mg orally daily). Among these trials, five were second-line setting, and three were second- or third-line setting.
- Five trials majorly comprised of white patients, while the other three majorly included Asian patients.

### Qualität der Studien:

- The included trials were overall low risk
- Sequence was adequately generated in all trials.
- Allocation concealment was adequately performed in nine trials, not detailed in one trial and undone in two trials.
- Though all trials were designed as open-labeled, six of them blinded assessment of outcome by independent, central radiologic reviews or independent review committee.
- The reasons for excluding patients in all trials were sufficient and ITT principle was followed. No evidence of selective reporting was found.
- Additionally, other source of bias was found in two trials: one was halted prematurely, two had biased baseline characteristics, and the other one had imbalanced number of patients underwent crossover.

## **Studienergebnisse:**

### Overall survival

- no evidence of significant inter-study heterogeneity for OS or PFS was identified ( $I^2 = 0\%$  and  $27\%$ , respectively).
- The pooled fixed-effect models showed that treatment of PD-1/PDL1 antibody was more effective in improving OS and PFS than chemotherapy in WT EGFR patients, with an estimated HR of 0.67 (95% CI 0.60-0.75,  $p < 0.001$ )
- no significant difference for OS was identified between chemotherapy and EGFR-TKI.

### Progression-free survival

- 9 out of 12 trials accruing 2454 patients.[17-19, 24, 26, 28-30, 32, 33]

- Treatment of PD-1 antibody significantly improved PFS compared with chemotherapy (HR 0.83 95% CI 0.73-0.95,  $p = 0.007$ )
- treatment of chemotherapy significantly improved PFS compared with TKI (HR 0.75 95% CI 0.66-0.84,  $p < 0.001$ ).

#### Subgroup analysis

- there was a trend to favor chemotherapy than TKI in second-line setting, though the p value did not reach a significance threshold (HR 0.85, 95% CI 0.71-1.01,  $p = 0.06$ ).

#### Referenzen

17. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 981-8.
18. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Iбата H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1902-8.
19. Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, Chen ZH, Yan HH, Song Y, Chen JH, Feng WN, Xu CR, Wang Z, et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. *Ann Oncol.* 2014; 25: 2385-91.
24. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
25. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016; 387: 1837-46.
26. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidlar MJ, de Castro G, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *The Lancet.* 2016; 387: 1540-50.
27. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardielli F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017; 389: 255-65.
28. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet.* 2008; 372: 1809-18.
29. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Liao ML, Bischoff H, Reck M, Sellers MV, Watkins CL, Speake G, Armour AA, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 744-52.
30. Ciuleanu T, Stelmakh L, Ciceanu S, Miliuscas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, Johannsdottir HK, Klughammer B, Gonzalez EE. 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: 300-8.
31. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, Kotsakis A, Papakotoulas P, Rapti A, Agelidou M, Agelaki S, Vamvakas L, Samonis G, 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: 2754-64.
32. Li N, Ou W, Yang H, Liu QW, Zhang SL, Wang BX, Wang SY. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2014; 120: 1379-86.
33. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, Grossi F, Pas TD, de Marinis F, Bearz A, Floriani I, Torri V, Bulotta A, 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.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

For pretreated WT EGFR patients, PD-1/PD-L1 antibody can be a preferable option. For the ones who are not candidates for PD-1/PD-L1 antibody therapy, chemotherapy is preferred. TKI may be only considered for the ones who have bad performance status.

#### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

---

**Créquit P et al., 2017 [7].**

Comparative efficacy and safety of secondline treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network metaanalysis.

**Fragestellung**

to assess the comparative effectiveness and tolerability of all second-line treatments for advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR by a systematic review and network meta-analysis.

**Methodik**

Population:

- patients with advanced NSCLC (stage IIIB unsuitable for radical radiotherapy or surgery and stage IV) with wild-type or unknown status for EGFR

Intervention/Komparator:

- Indirect comparison to assess second-line treatments
  - Trials in which patients in the control arm received chemotherapy (e.g., docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion were included for the secondary analysis considering treatment categories. We also considered trials including both second- and third-line therapy, because there is no clinical reason to presume that these minority patients in third-line could not be randomized to any of the treatments. If a multi-arm trial compared one drug to two different dosages of another drug, we retained the usual treatment dosage or that corresponding to the 3-week scheme of administration.

Endpunkte:

- OS, PFS, objective response (ObR), SAEs, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, and the US Food and Drug Administration website, as well as other sources, were searched for available reports up to June 6, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 102 RCTs involving 36,058 patients

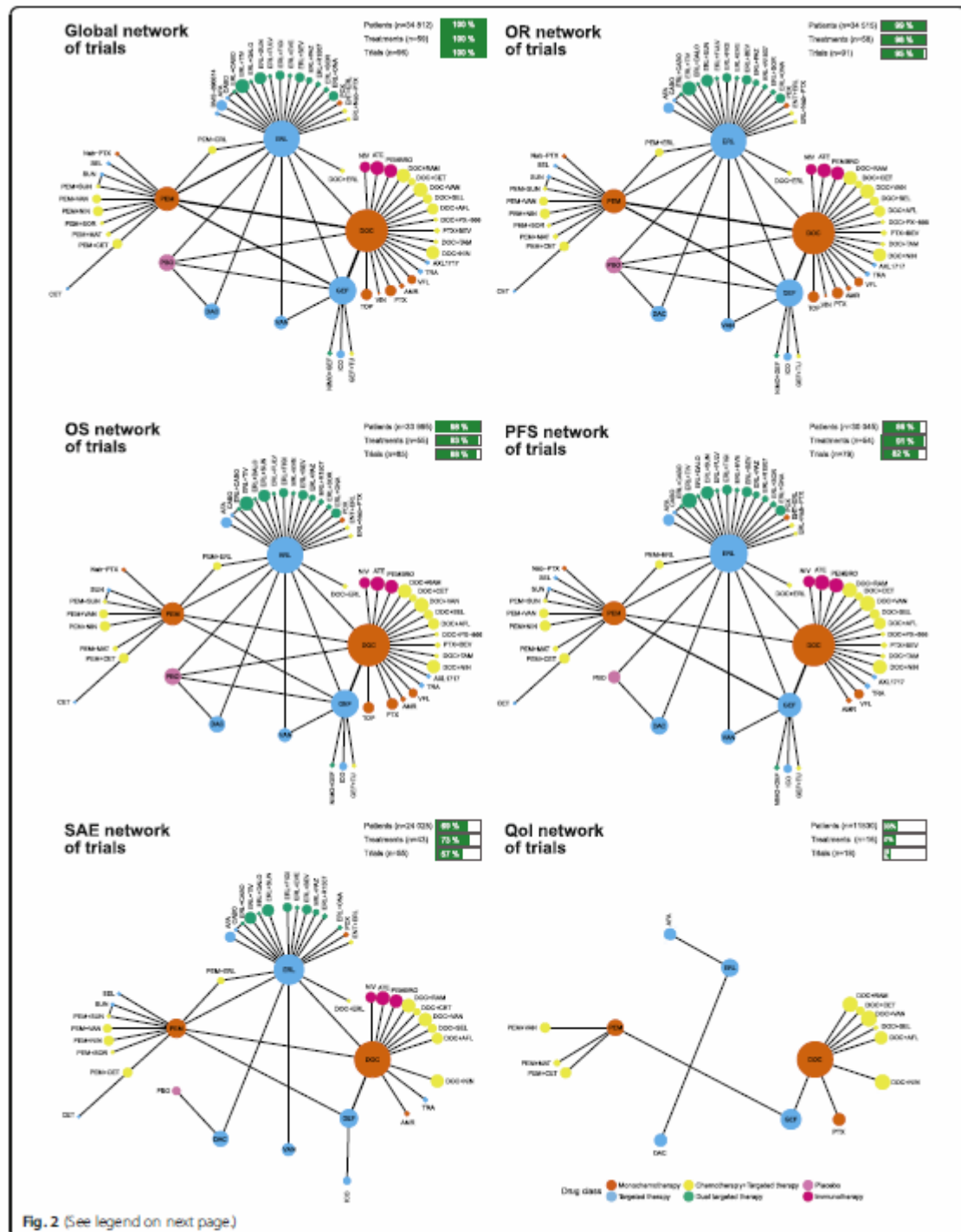


Fig. 2 Network graphs of trials assessing second-line treatments in advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR for all eligible trials, ObR, OS, PFS, SAEs, and QoL. The five trials with chemotherapy (i.e., docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion and the HANSHIN trial were excluded from these networks. The thickness of the lines is proportional to the number of trials evaluating each comparison. The size of the nodes is proportional to the number of patients allocated to the corresponding treatment.

Charakteristika der Population:

- 62% male, median age 61 years, 81% with stage IV cancer, 80% smokers, and 92% with performance status 0–1

#### Qualität der Studien:

- Only 47 trials (46%) described an adequate random sequence generation and 37 (36%) an adequate treatment allocation concealment. Patients and care providers were blinded in 29 trials (28%), and outcome assessors in 41 trials (40%).

#### Studienergebnisse:

- *Note:* Half of the trials reported safety outcomes and less than 20% quality of life.
- For OS
  - nivolumab was more effective than docetaxel (hazard ratio (HR) 0.69, 95% credible interval (CrI) 0.56–0.83), pemetrexed (0.67, 0.52–0.83), erlotinib (0.68, 0.53–0.86), and gefitinib (0.66, 0.53–0.83).
  - Pembrolizumab, atezolizumab, and pemetrexed plus erlotinib were also significantly more effective than docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib.
- For PFS
  - erlotinib plus cabozantinib was more effective than docetaxel (HR 0.39, 95% CrI 0.18–0.84), pemetrexed (0.38, 0.18–0.82), erlotinib (0.37, 0.18–0.78), and gefitinib (0.38, 0.18–0.82).
  - Cabozantinib and pemetrexed plus erlotinib were also significantly more effective than the four recommended treatments.
- For ObR
  - no treatment was significantly more effective. The effectiveness of the four recommended treatments was similar and they were ranked among the 25 less-effective treatments.
- For safety, evidence is insufficient to draw certain conclusions.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our comparative effectiveness review of second-line treatments for advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR compared 61 treatments assessed in 102 trials (36,058 patients). Our NMA revealed that immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab) and pemetrexed plus erlotinib might be more efficacious for OS than the four recommended treatments (docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib) and highlighted the relatively poor performance of these four treatments. The assessment of safety and patient reporting outcomes was uncertain because of a lack of reporting.

#### *Kommentare zum Review*

- The authors did not distinguish between the different types of data; namely, they considered the 11 trials (11%) only identified through a conference abstract as the same level of evidence as published trials in the quantitative analysis
- No formal assessment of the assumption of transitivity possible because, for most of treatment comparisons, there are very few trials included

---

**Chen JH et al., 2018 [5].**

Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non–small-cell lung cancer

**Fragestellung**

(...) indirect comparison to compare the safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors, antiangiogenic therapy, and conventional chemotherapy.

**Methodik**

Population:

- patients with unresectable locally advanced or metastatic NSCLC either treatment-naive or first-line chemotherapy failure

Intervention/Komparator:

- anti-angiogenesis inhibitors, immunotherapy or chemotherapy as first-line therapy or subsequent therapy

Endpunkte:

- overall survival, progression free survival and all grade 3 to 5 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 16810 patients were included to conduct meta-analysis and indirect comparisons
- Eighteen trials were conducted as first line setting and nineteen trials were designed as subsequent therapy. Among the trials of first line setting, eighteen trials compared anti-angiogenetic agents or immune checkpoint inhibitors with doublet platinum-based treatment. In terms of the trials of subsequent therapy, seventeen trials compared anti-angiogenic agents or immune checkpoint inhibitors with docetaxel and two trials compared these newer treatments with pemetrexed.
- Nineteen anticancer agents were analyzed, including anti-angiogenetic agents (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, nintedanib, axitinib, sorafenib, vandetanib, and sunitinib), immune checkpoint inhibitors (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab and atezolizumab) and traditional chemotherapy (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and pemetrexed)

Qualität der Studien:

- The quality of the included RCTs were generally good with low risk of bias. The most common bias was the lack of blinding in about 38% of included trials with open-label designed. In the

domain of other risk of bias, one trial by Wang Y. et al. was at high risk of bias due to single center design.

#### Studienergebnisse:

- Overall survival (OS):
  - The results of pairwise meta-analysis of direct comparisons of OS: In the first line setting, use of pembrolizumab significantly prolonged OS (HR: 0.60; 95%CI: 0.41–0.88;  $p = 0.010$ ; heterogeneity: single trial). In the subsequent setting, the use of nivolumab (HR: 0.67; 95%CI: 0.55–0.82;  $p = 0.0001$ ; heterogeneity:  $p = 0.24$ ;  $I_2 = 27\%$ ), pembrolizumab (HR: 0.71; 95%CI: 0.58–0.87;  $p = 0.001$ ; heterogeneity: single trial), atezolizumab (HR: 0.73; 95%CI: 0.63–0.84;  $p < 0.0001$ ; heterogeneity:  $p = 1.00$ ;  $I_2 = 0\%$ ) and ramucirumab plus docetaxel (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.98;  $p = 0.02$ ; heterogeneity:  $p = 1.00$ ;  $I_2 = 0\%$ ) showed significant OS benefit versus standard chemotherapy.
  - Indirect comparison of OS: For the first line setting, both use of pembrolizumab alone (HR: 0.6; 95%CI: 0.4–0.91) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-base therapy (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.99) showed significant survival benefit as compared to doublet platinum therapy. Overall, anti-PD1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of pembrolizumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of axitinib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.41; 95%CI: 0.22–0.78), the combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.57; 95%CI: 0.36–0.89), and the combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.52; 95%CI: 0.28–0.96); it was also superior to the combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.58; 95%CI: 0.32–1.05) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, although these difference did not reach statistical significance. In addition, the use of pembrolizumab alone resulted in significant survival advantage when compared to nivolumab alone, regardless of PD-1/PD-L1 expression level (HR: 0.59; 95%CI: 0.36–0.97). In the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies (atezolizumab alone, pembrolizumab alone and nivolumab alone) showed significant survival benefit as compared to docetaxel or pemetrexed. The combination of ramucirumab and docetaxel also resulted in survival advantage when compared to docetaxel (HR: 0.79; 95% CI: 0.64–0.98).
 

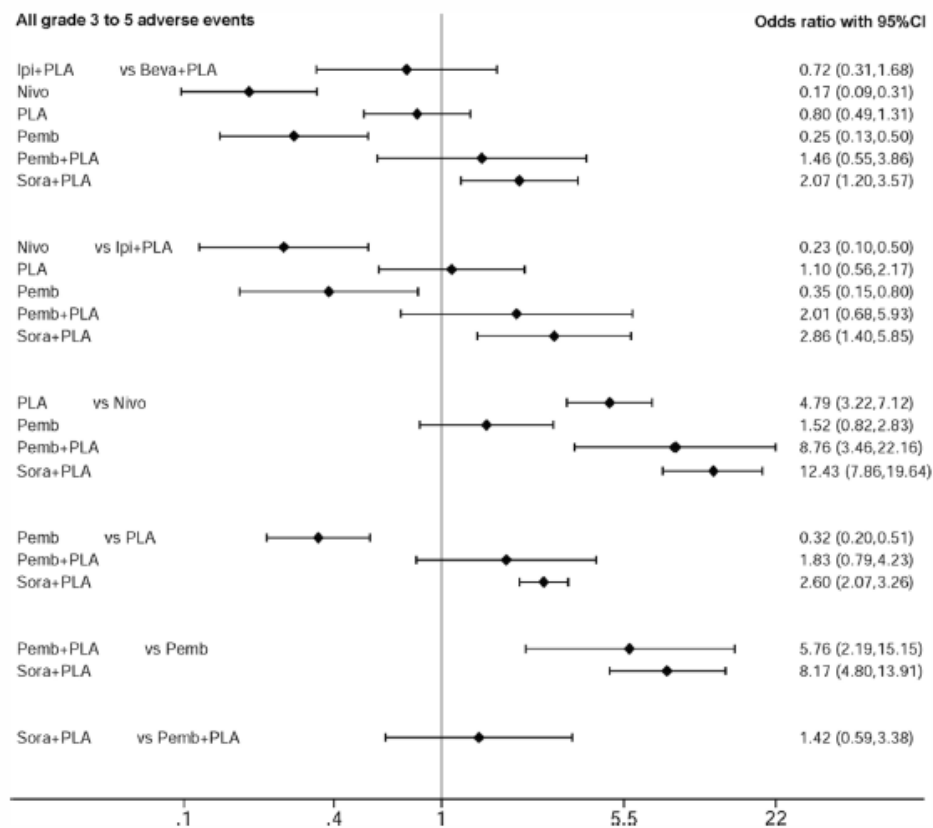
→ Overall, in the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of nivolumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.64–0.98), the combination of sunitinib and pemetrexed (HR: 0.49; 95%CI: 0.31–0.78), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.72; 95%CI: 0.58–0.88); the use of pembrolizumab alone (HR: 0.83; 95%CI: 0.65–1.05) and atezolizumab alone (HR: 0.85; 95%CI: 0.7–1.03) were both superior the combination of ramucirumab and docetaxel, although the difference were not statistically significant.
- PFS:
  - In the first line setting, statistically significant improvement of PFS were shown in the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.62; 95%CI: 0.47–0.82;  $p = 0.0009$ ; heterogeneity:  $p = 0.0002$ ;  $I_2 = 84\%$ ), the combination of pembrolizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.53; 95%CI: 0.31–0.91;  $p =$

0.02; heterogeneity: single trial), and pembrolizumab alone (HR: 0.50; 95%CI: 0.37–0.68;  $p < 0.00001$ ; heterogeneity: single trial) versus standard doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, statistically significant benefit of PFS were shown in the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.75; 95%CI: 0.67–0.84;  $p < 0.00001$ ; heterogeneity:  $p = 0.65$ ;  $I^2 = 0\%$ ), the combination of nintedanib and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.68–0.92;  $p = 0.002$ ; heterogeneity: single trial), the combination of aflibercept and docetaxel (HR: 0.82; 95%CI: 0.72–0.94;  $p = 0.004$ ; heterogeneity: single trial), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.78; 95%CI: 0.70–0.87;  $p < 0.00001$ ; heterogeneity:  $p = 0.44$ ;  $I^2 = 0\%$ ) versus docetaxel.

- Indirect comparison: In the first line setting, pembrolizumab alone (HR: 0.5; 95%CI: 0.32–0.79) and combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.64; 95%CI: 0.52–0.78) showed significantly increased efficacy compared with doublet platinum-based therapy.

→ Overall, pembrolizumab showed increased efficacy compared with anti-angiogenic therapies, although statistical significance did not reach in some comparisons: pembrolizumab vs combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.54; 95%CI: 0.32–0.91), and pembrolizumab vs combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, combination of ramucirumab and docetaxel showed significant increased efficacy compared with docetaxel alone in terms of PFS (HR: 0.74; 95%CI: 0.56–0.98). Although the HR appears to be in favor of pembrolizumab alone and nivolumab alone compared with docetaxel alone, the difference were not statistically significant.

- Toxicity:



**Figure 2.** Forest plot of indirect comparison: all grade 3 to 5 adverse events in first line therapy. All individual regimens compared with reference treatment. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were given. Beva: bevacizumab; Ipi: ipilimumab; Nivo: nivolumab; Pemb: pembrolizumab; Sora: sorafenib; PLA: doublet platinum-based treatment.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, based on current evidence, our results revealed that pembrolizumab and nivolumab may be preferable first-line and subsequent treatment options, respectively, for patients with advanced NSCLC without target gene mutations. These findings enhance our understanding of the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced NSCLC.

### Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) bzw. EGFR Status.

---

### Li J et al., 2019 [46].

Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer.

### Fragestellung

We conducted a systematic review of published phase II and III clinical trials, and combined relevant studies for a meta-analysis to evaluate the overall risk of liver toxicity during the administration of ALK inhibitors.

## Methodik

### Population:

- NSCLC patients assigned to treatment with ALK inhibitors

### Intervention:

- ALK inhibitors daily

### Komparator:

- placebo or control drug in addition to the same treatment

### Endpunkte:

- all-grade and high-grade alanine aminotransferase (ALT) and the increase of aspartate aminotransferase (AST)

### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and the Cochrane Library electronic databases from Jan 2000 to Jan 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- publication bias evaluated by Begg and Egger tests; Jadad scale used to assess the quality of included trials

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 clinical trials (2 418 patients) considered eligible for the meta-analysis
- including 5 Phase III trials [24–28] and 7 Phase II trials [29–35]

### Referenzen aus dem Review

[24] Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.

[25] Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.

[26] Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–29.

[27] Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29–39.

[28] Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829–38.

[29] Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363: 1693–703.

[30] Camidge DR, 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;13:1011–9.

[31] Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189–97.

[32] Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963–71.

[33] Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:452–63.

[34] Ou SH, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661–8.

[35] Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234–42.

### Charakteristika der Population:

- baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status: for the majority of patients between 0, 1 and 2

- patients were required to have adequate hepatic, renal and hematological function (inclusion criteria of each trial)

#### Qualität der Studien:

- all were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3

#### Studienergebnisse:

- Incidence and relative risk of ALT increase (1 677 patients included in the analysis)
  - increase of the ALT was reported in 541 out of 1 677 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 26,0% (95% CI: 17,4%–37%)
  - Subgroup analysis according to the ALK inhibitors: incidence of ALT associated with ceritinib (56,4%, 95% CI: 38,9%–72,5%) was significantly higher than that of alectinib (13,3%, 95% CI: 9,9%–17,7%) and crizotinib (28,4%, 95% CI: 18,8%–40,5%).
  - RR (fixed effect) to develop any grade of ALT increase: 2,37 (95% CI: 1,97–2,86; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy (P=,37; I2=0%).
  - grade 3 to 4 of the ALT increase (evaluatable in 1 884 patients) and the incidence of high grade of ALT increase: 8,4% (95% CI: 5,1%–13,4%) for ALK inhibitors
  - RR to develop grade 3 to 4 of ALT increase: 7,34 (95% CI 3,95–13,63; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy
  - no significant heterogeneity observed in RR analysis for grade 3 to 4 (P=.27; I2=23,4%)
- Incidence and relative risk of AST increase (1 721 patients included in the analysis)
  - increase of the AST was reported in 466 out of 1721 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 23,2% (95% CI: 16,7%–31,4%)
  - Subgroup analysis according to the ALT inhibitors: incidence of AST elevation associated with ceritinib (41,9%, 95% CI: 23,3%–63,1%) was higher than that of alectinib (13,1%, 95% CI: 9,0%–18,6%) and crizotinib (26,3%, 95% CI: 18,6%–35,7%)
  - RR (fixed effect) to develop any grade of,AST increase: 3,27 (95% CI: 2,47–4,34; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls
  - grade 3 to 4 of the AST increase (evaluatable in 1 653 patients) and the incidence of high grade of AST increase: 7,0% (95% CI: 4,8%–10,2%) for ALK inhibitors
  - RR to develop grade 3 to 4 of the AST increase (fixed effect): 11,54 (95% CI : 4,33–30,7; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls
  - no significant heterogeneity observed with fixed model in the analysis for all grades (P=,12;I2=52,6%) and grade 3 to 4 (p=0,89; I2=0%) of AST increase

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, the findings of the present study offer substantial evidence that ALK inhibitors treatment in advanced NSCLC significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in comparison with controls. Clinicians should recognize liver toxicities promptly as early interventions may alleviate future complications. In addition, more trials are still needed to investigate the potential predictive factors in order to avoid toxicity and premature drug discontinuation.

#### *Kommentare zum Review*

- Endpunkte sind Laborparameter, Patientenrelevanz ist zu diskutieren

---

**Lee YC et al., 2019 [43].**

Which Should Be Used First for ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Chemotherapy or Targeted Therapy? A Meta-Analysis of Five Randomized Trials

**Fragestellung**

This meta-analysis examines whether having targeted therapy as the first- or second-line of therapy affects either progression-free survival (PFS) or overall survival (OS), by pooling evidence from the currently available randomized controlled trials.

**Methodik**

Population:

- lung cancer patients

Intervention:

- ALK

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (EBSCOhost) and PubMed up to 7 May 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- five-point Jadad ranking system on randomization, double-blinding, and withdrawals

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five articles satisfied the inclusion criteria [1,4–7]

Referenzen aus dem Review

1. Solomon, B.J.; et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 2167–2177.
4. Novello, S.; et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 1409–1416.
5. Soria, J.C.; et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017, 389, 917–929.
6. Shaw, A.T.; et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 2385–2394.
7. Shaw, A.T.; et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 874–886.

Charakteristika der Population:

- 1 404 patients included: 721 assigned to ALK inhibitors, 683 assigned to control arms (Novello et al. [4] randomized patients at a ratio of 2:1 to receive alectinib or chemotherapy)
- median age of the patients: 55

- brain metastasis status: balanced among all studies (between 26 and 74%)
- setting: one study in second line; one study after two prior lines, crizotinib, platinum-based doublet; one Study after 1 or 2 chemotherapy, and crizotinib resistance

Qualität der Studien:

- all were open-label, phase 3 trials
- two of the studies scored 3, two studies scored 2, and one study scored 1
- cross-over after chemotherapy failure allowed in all studies, inverse was not mentioned

Studienergebnisse:

- treatment with ALK inhibitors associated with
  - HR in PFS: 0,48 (95% CI: 0,42–0,55), significant reduction
  - HR in OS: 0,88 (95% CI: 0,72–1,07), no significant reduction
  - no significant heterogeneity found
- sensitivity analysis for first-line ALK targeted therapy from two trials [1,5] (Anmerkung: beide Studien erreichen 2 Punkte nach der Bewertung nach Jadad)
  - pooled HR for PFS: 0,50 (95% C: 0,41–0,60), significant reduction
  - HR for OS 0,77 (95% CI: 0,59–1,02), no significant reduction
  - no significant heterogeneity observed

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

- The choice of the first-line treatment for ALK-positive, non-small cell lung cancer needs to take into account cost–benefit considerations and the patient-reported quality of life, as the treatment sequence did not cause a significant difference in overall survival..

---

**Kassem L et al., 2019 [38].**

Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review

**Fragestellung**

To adequately describe the exact safety profile of each of those agents we conducted a systematic review of prospective trials testing various ALK inhibitors (ALKi) in NSCLC. We compare common AE with each ALKi along with clinical approach to management.

**Methodik**

Population:

- patients with non-small cell lung cancer

Intervention:

- ALK inhibitors (i.e. Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Brigatinib, Lorlatinib, Entrectinib, X-396)

Komparator:

- nicht definiert

#### Endpunkte:

- safety results (for the common AEs)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database, ASCO library database, ESMO, IASLC and ELCC meeting abstract databases from January 2005 to August 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 14 studies with 2 793 patients were included in the final analysis:
  - two phase IB trials, seven phase II trials and five phase III trials

Referenzen aus dem Review

#### **A) Crizotinib (CRZ) trials**

Camidge, D.R., et al., 2012. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 13 (10), 1011–1019. (PROFILE 1001)

Shaw, A.T., et al., 2013. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 368 (25), 2385–2394. (PROFILE 1007)

Solomon, B.J., et al., 2014. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-Positive lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 371 (23), 2167–2177. (PROFILE 1014)

Hida, T., et al., 2017. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet [Internet]* 390 (10089), 29–39. (Crizotinib arm)

#### **B) Alectinib (ALC) trials**

Seto, T., et al., 2013. (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. CH5424802. *Lancet Oncol.* 14 (7), 590–598.

Ou S-HI, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 1;34(7):661–668. NP28673

Shaw, A.T., et al., 2016. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17 (February (2)), 234–242. NP28761, North America

J-Alex (Alectinib arm) Hida et al., 2017

#### **C) Ceritinib (CRT) trials:**

Kim, D.W., et al., 2016a. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 17 (4), 452–463.

Crino, L., et al., 2016. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J. Clin. Oncol.* 34 (24), 2866–2873.

Soria, J.-C., et al., 2017. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 4;389 (March (10072)), 917–929.

ASCEND-3 (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip et al., 2016)

Shaw, A.T., et al., 2017. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18 (July (7)), 874–886.

#### **D) Other ALK inhibitors:**

Gettinger, S.N., et al., 2016. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2045 (16), 1–14.

Kim, D., et al., 2017. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase – positive non –small-cell lung Cancer : a randomized, multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 35 (22).

- fulltext of ASCEND-3 trial (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip, 2015) was not published at time of review
- ALK inhibitors used as a monotherapy in all studies
- one study randomized crizotinib versus alectinib (Hida et al., 2017)
- four of the included studies compared an ALK inhibitor to chemotherapy

#### Charakteristika der Population:

- majority of patients was metastatic

- patients with locally advanced (stage III) disease not eligible for local therapy
- median age: from 48 to 61 years
- most studies allowed prior platinum based chemotherapy for advanced disease

#### Qualität der Studien:

- Cochrane risk of bias tool not used as the majority of studies was nonrandomized

#### Studienergebnisse:

- differences in the toxicity patterns between the different ALK inhibitors:
  - more GI and hepatic toxicities with Ceritinib,
  - more visual disorders with Crizotinib,
  - more dysgeusia with crizotinib and Alectinib and
  - possibly more respiratory complications with Brigatinib
- most AEs were low grade
- treatment-related deaths associated with ALK inhibitors: 0–1% of patients
- Gastrointestinal toxicities
  - most common adverse events (AEs) observed with ALK inhibitors
  - nausea (up to 83%), vomiting (up to 67%) and diarrhea (up to 86%),
- Hepatic toxicities
  - elevation of liver enzymes occurred in up to 60%
- Fatigue, Visual disorders and peripheral edema
  - fatigue (up to 43%)
- Hematological toxicities
  - most common haematological toxicities observed with ALK inhibitors: neutropenia, anemia
  - neutropenia much lower than observed with chemotherapy
- Miscellaneous toxicities
  - Brigatinib, has a unique profile of increased early onset pulmonary AEs and hypertension
- Serious AEs (SAEs) and treatment-related deaths
  - occurred in the range of 0% to 25% across all studies
  - discrepancy across different studies mostly due to inconsistent definition of treatment-related versus disease-related SAEs

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Most of adverse effects of ALKi can be managed efficiently via dose modifications or interruptions. Timely identification of each ALKi pattern of toxicity can prevent treatment-related morbidity and mortality in this palliative setting.

#### *Kommentare zum Review.*

- LK received a research grant from Novartis oncology. KSS received a study grant from Dubai Harvard Foundation (DHFMR). Other authors have nothing to declare.

---

**Zhao X et al., 2018 [78].**

Ceritinib Alone for Crizotinib-naive Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement None-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review

**Fragestellung**

The present systematic review aimed to assess the discrepancies in the efficacy and safety of ceritinib in crizotinib-naive and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC detected by the whole body and intracranial responses.

**Methodik**

Population:

- crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC

Intervention:

- ceritinib

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- ORR, PFS, DCR, and ORR for intracranial metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (via PubMed), Embase, Ovid, Web of Science, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Science Direct, and conference abstracts, between inception and August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Effective Public Health Practice Project Tool (EPHPP) assesses 6 aspects of interventions: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection method, and withdrawals and dropouts, all of which is synthesized to calculate a global study rating, identified as strong, moderate, or weak

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 reports (7 trials) with 1 015 participants included, reported from 2014 to 2017
- nine single-arm clinical studies were involved, including 968 patients altogether
  - 4 described ceritinib for crizotinib-naïve patients [18,19,21,22] and
  - 5 described ceritinib for crizotinib-pretreated patients [18-20,23,24]

Referenzen aus dem Review

18. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:1189-97.

19. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:452-63.

20. Crinò L, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016; 34:2866-73.

21. Felip E, et al. ASCEND-3: a single-arm, open-label, multicentre phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 90:208-17.

22. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389:917-29.
23. Shaw AT, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:874-86.
24. Hida T, et al. Ceritinib in patients with advanced, crizotinib-treated, anaplastic lymphoma kinase-rearranged NSCLC: Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:618-24.

#### Charakteristika der Population:

- Mean Age: 45,5-56,0 years
- Female Sex: 50-67%
- Brain Metastases: 31-79%

#### Qualität der Studien:

- 4 (57%) classified as strong and 3 (43%) as moderate
- selection bias for 6 reports (86%) was rated as strong
- most studies representative of the target population
- blinding for 5 studies (71%) was strong (to blind the assessing researcher in most studies; was not always possible, two reports were rated as moderate because this was not reported)
- confounders and data collection methods were also relatively strong domains, with 4 (57%) and 6 (86%) reports, respectively, rated as strong (reliable and valid data collection methods used, withdrawals and dropouts reported, 1 study insufficiently described the data collection process)

#### Studienergebnisse:

- **Effect of NSCLC**
- analysis for crizotinib-naïve pooled data revealed a pooled ORR of 68,9% (95% CI: 64,3%-73,1%; no heterogeneity observed)
- PFS for crizotinib-naïve treatment: 14,62 months (95%CI: 11,99-17,78 months; no heterogeneity observed)
- no evidence of publication bias
- most common types of **adverse events** and their incidence included
  - diarrhea (83.7%), nausea (74.9%), vomiting (61.5%), fatigue (33.3%), decreased weight (27.2%), decreased appetite (40.5%), increased alanine aminotransferase concentration (46.9%), increased aspartate aminotransferase (38.1%), increased blood alkaline phosphatase concentration (22.0%), and increased gammaglutamyltransferase (20.1%).
  - most adverse events were grade 1 or 2, a small proportion were grade 3 or 4
- **Effect of Brain Metastases**
- pooled intracranial ORR with ceritinib used as the initial regimen: 50,4% (95% CI: 41,6%-59.2%; no heterogeneity observed)

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Ceritinib is an effective agent for both crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with locally advanced or metastatic ALK-rearranged NSCLC. Ceritinib has significant activity in crizotinib-naïve patients with brain metastases.

### *Kommentare zum Review*

- Phase I, II, III Studien eingeschlossen

---

## **Petrelli F et al., 2018 [62].**

Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies

### **Fragestellung**

In the current paper, we performed a pooled analysis, including data from ALK positive NSCLC patients with BMs receiving ALK inhibitors.

### **Methodik**

#### Population:

- ALK positive NSCLC patients with BMs

#### Intervention:

- treatment with an ALK inhibitor

#### Komparator:

- k.A.

#### Endpunkte:

- intracranial objective response rate (IC ORR), intracranial disease control rate (ICC DCR): complete response, partial response, or stable disease for at least 24 weeks
- median PFS, median OS, one-year OS

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (MEDLINE), EMBASE, The Cochrane Library, Scopus, and Web of Science, between inception and 30<sup>th</sup> June 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale for randomized controlled studies and Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for retrospective cohort studies

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 studies, which included data from 1 016 patients with ALK positive NSCLC and BMs
  - 7 studies evaluated crizotinib [7-13], 5 ceritinib [14-18], 4 alectinib [19-22], 1 both crizotinib and alectinib [23], 1 included different ALK inhibitors [5], 2 evaluated brigatinib [24, 25]
  - in 1, the used ALK inhibitor(s) not specified [26]
  - 4 studies conducted in first line setting [9, 18, 23, 26]

Referenzen aus dem Review

9. Solomon BJ, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24):2858-65.

18. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017.

23. Peters S, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017.  
26. Doherty MK, et al. Treatment options for patients with brain metastases from EGFR/ALK-driven lung cancer. Radiother Oncol. 2017; 123 (2):195-202.

- o 14 studies included patients pre-treated with at least one line of therapy [5, 7, 8, 12-17, 19-22, 25],
- o 3 a cohort of patients receiving ALK inhibitors in different lines (first or beyond) [10, 11, 24]

#### Charakteristika der Population:

- No patient of the first-line studies had a previous chemotherapy.
- Between 38 and 100% had a previous local therapy.

#### Qualität der Studien:

- RCTs (Solomon BJ, et al.; Soria JC, et al.; Peters S, et al.): 4 points on Jadad scale with moderate risk of selection and attrition bias
- Retrospective study (Doherty MK, et al.): 6 points on NOS scale
- no evidence of publication bias observed

#### Studienergebnisse:

- **IC ORR and IC DCR** available in three out of five studies
- pooled ICC ORR: 39,17% (95%CI 13,1-65,2%), with heterogeneity observed
- pooled IC DCR: 70,3% (95%CI 47,7-86,0%), random effect model
- ICC ORR with alectinib: 59,0% (95%CI 29,3-83,0%),
- ICC ORR with ceritinib: 56,6% (95%CI 33,3-77,4%),
- ICC ORR with crizotinib: 26,0% (95%CI 8,9-55,9%)
- median **PFS** in naive patients: 7,3 months (range 5,9-10,7),
- median **IC PFS** was 13,2 months (range 7,0-15,7)
- median **OS**: 23 months
- pooled **one-year OS**: 64,0% (range 59,0-81,0%), data from two studies

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, there is evidence, albeit of limited quality, that ALK positive NSCLC patients with BMs derive significant clinical benefit from ALK inhibitors with or without previous (whole) brain radiotherapy, and the efficacy is similar to that observed for extracranial systemic disease.

Based on these data, ALK inhibitors are effective in both naive and pre-treated patients with similar IC ORR and IC DCR, irrespective of the line of therapy.

#### *Kommentare zum Review*

- Funding: The authors received no specific funding for this work.
- Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

---

**Liu B et al., 2018 [47].**

Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

We conduct a systematic review and meta-analysis of published data associated with ALK-TKIs to investigate the overall incidence and risk of liver toxicities with the administration of these drugs.

**Methodik**

Population:

- NSCLC patients

Intervention:

- ALK-TKIs

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- Hepatotoxicity (all grades and grade 3–4)
  - increase of alanine aminotransferase (ALT),
  - increase of aspartate aminotransferase (AST)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed (data from Jan 2000 to Jan 2017), Embase (data from Jan 2000 to Jan 2017) and the Cochrane Library electronic databases, abstracts, clinical trial registration website (<http://www.ClinicalTrials.gov>)

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale and Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 prospective trials, a total of 1 908 patients available for meta-analysis
  - 3 phase III [24–26]

Referenzen aus dem Review

24. Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368:2385–2394.

25. Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:2167–2177.

26. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389:917–929.

- 7 phase II trials [27–33]

Referenzen aus dem Review

27. Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:1693–1703.

28. Camidge DR, 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; 13:1011–1019.

29. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1189–1197.  
 30. Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:1963–1971.  
 31. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:452–463.  
 32. Ou SH, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34:661–668.  
 33. Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a singlegroup, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:234–242.

#### Charakteristika der Population:

- Median age (y): 49-54
- Median PFS (m): 3-16,6
- Median OS (m): 20,3 for crizotinib, 22,8 for chemotherapy (one study: Shaw AT, et al.)

#### Qualität der Studien:

- all of the three randomized controlled trials were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3
- seven non-randomized controlled trials: quality score was high ( $\geq 6$ ) according to NOS checklists

#### Studienergebnisse:

- incidences of all-grade
  - aspartate aminotransferase (AST) elevation: 25,2% (95% CI 17,7–34,7%)
  - alanine transaminase (ALT) elevation: were, 26,0% (95% CI 17,8–36,3%)
- incidences of high-grade (grade 3 and 4)
  - AST elevation: 7,0% (95% CI: 5,4–9,0%)
  - ALT elevation: 9,9% (95%CI: 5,6–16,7%)
- sub-group analysis according to ALK-TKIs
  - incidence of liver toxicities associated with ceritinib was higher than that of crizotinib and alectinib
- compared to chemotherapy, ALK-TKIs significantly increased the risk of developing all-grade and high-grade
  - AST elevation (RR 2,30; 95%CI: 1,87–2,83,  $p < 0,001$ ; RR 10,14; 95% CI: 3,9–26,39,  $p < 0,001$ ) and
  - ALT elevation (RR 2,37; 95%CI: 1,97–2,86,  $p < 0,001$ ; RR 7,34; 95% CI: 3,95–13,63,  $p < 0,001$ ), respectively

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

- The use of ALK-TKIs significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in lung cancer patients.

---

**Fan J et al., 2018 [10].**

The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

We performed this meta-analysis to synthesize the results of different clinical trials to evaluate the efficacy and safety of alectinib.

**Methodik**

Population:

- ALK+ NSCLC patients

Intervention:

- alectinib at any dose

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), disease control rate, progression-free survival, intracranial ORR
- discontinuation rate, rate of dose reduction or interruption due to adverse events, incidence of several adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, from the inception through September 5, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration ROB tool, Newcastle–Ottawa scale (NOS) used

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies (2 RCTs and 6 single-arm trials) with 626 patients (255 in the 2 RCTs and 371 in the 6 single-arm trials)
  - 3 studies with ALKi-naïve or untreated patients (Phase II or III)

Referenzen aus dem Review

15. Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829–838.

23. Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29–39.

26. Seto T, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14:590–598.

Charakteristika der Population:

- Median age (years): 48-61
- Median duration of follow-up (months): 7,6-18,6

#### Qualität der Studien:

- Cochrane ROB tool: high risk (2 phase III studies)
- NOS: 6 points (considered to be “moderate”)

#### Studienergebnisse:

- ORR 70% (95% CI: 57% to 82%),
- disease control rate 88% (95% CI: 82% to 94%),
- progression-free survival 9,36 months (95% CI: 7.38% to 11.34%),
- intracranial ORR 52% (95% CI: 45% to 59%)
- **ALK inhibitor-naïve patients**
  - better responses than crizotinib-pretreated patients (59%, 95% CI: 47% to 71% vs 48%, 95% CI: 38% to 57%)
- aggregate discontinuation rate is 7% (95% CI: 4% to 10%),
- pooled rate of dose reduction or interruption is 33% (95% CI: 24% to 42%)
- incidences of most adverse events were relatively low
- incidences of myalgia (18%) and anemia (25%) higher than with crizotinib

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

- Generally, alectinib is a drug with preferable efficacy and tolerable adverse effects, and it is suitable for the treatment of intracranial metastases.

---

#### **Han S et al., 2018 [30].**

The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

To investigate the efficacy and safety of Bevacizumab (Bev) used in combination with paclitaxel and carboplatin (PC), compared with PC alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

##### Intervention/Komparator:

- PC with or without Bev as a first-line therapy for patients with untreated locally advanced, recurrent or previously metastatic NSCLC

##### Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, toxicity, treatment related mortality

##### Recherche/Suchzeitraum:

- up to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs (1486 patients) that compared PC with or without Bev (dose: 15 mg/kg) for locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic (stage IV) NSCLC

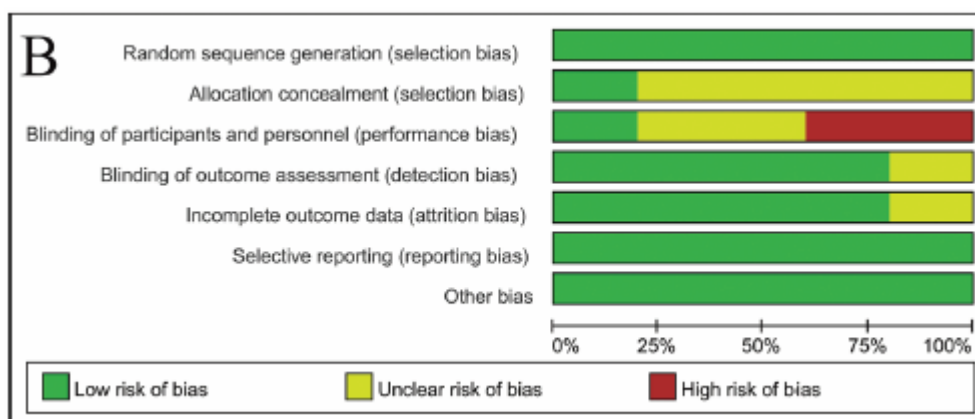
Charakteristika der Population:

**Table 1: Characteristics of RCTs included in the meta-analysis**

study	year	region	trial phase	participants	intervention and comparisons	patients enrolled	Histology	primary endpoint
Johnson	2004	USA	II	99	C:CP T:CP+BEV(7.5 mg/kg) T:CP+BEV(15 mg/kg)	32 32 35	adenocarcinoma, large cell carcinoma, squamous cell carcinoma, other	time to disease progression and tumor response rate
Sandler	2006	USA	III	878	C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg)	444 434	adenocarcinoma, large cell carcinoma, bronchoalveolar carcinoma, other	overall survival
Soria	2011	Europe	II	85	C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg)	41 44	adenocarcinoma, bronchoalveolar carcinoma, large cell carcinoma, other	objective response rate
Niho	2012	Japan	II	180	C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg)	59 121	adenocarcinoma, large cell carcinoma, other	progression-free survival
Zhou	2015	China	III	276	C:CP T:CP+BEV(15 mg/kg)	138 138	adenocarcinoma, large cell carcinoma, mixed cell carcinoma	progression-free survival

Qualität der Studien:

- low risk of bias in most domains except for the allocation concealment and blinding. Because the outcomes (such as PFS and OS) in cancer trials are objective and are not influenced by a lack of blinding, the risk of bias was considered acceptable.



### Studienergebnisse:

- Progression-free survival
  - PFS was prolonged in patients treated who were with PC plus Bev, compared with PC, with an estimated HR of 0.57 (random effects: 95% CI = 0.46–0.71,  $p < 0.01$ ;  $I^2 = 56%$ ,  $p = 0.06$ ).
- Overall survival:
  - The five included trials all reported OS. The HR for the OS favored Bev combined with PC (fixed effect: HR = 0.81; 95% CI = 0.71–0.92;  $p < 0.01$ ), without significant heterogeneity ( $I^2 = 0%$ ;  $p = 0.48$ ) among the trials, and HR was calculated using a fixed effects model. There was also no significant heterogeneity ( $I^2 = 15%$ ,  $P = 0.32$ ) with regarding the effect of Bev on the OS after excluding the study published by Johnson et al., which was the only study that included patients with squamous cell histology.
- Overall response rates:
  - The fixed-effects model evaluation ( $\chi^2 = 4.67$ ;  $p = 0.32$ ,  $I^2 = 14%$ ), including 1,486 patients, showed an increased response rate in the Bev plus PC versus the PC along group (RR = 2.06, 95% CI = 1.73–2.44).
- Toxicities and safety:
  - Bev showed a significant increase in treatment-related deaths in patients with NLCLC (fixed effect: RR = 2.96; 95% CI = 1.46–5.99;  $p = 0.003$ ).
  - According to the haematological toxicities (grade 3/4), the group that received PC plus Bev had higher rates of neutropenia (fixed effect: RR = 1.29; 95% CI = 1.12– 1.49;  $p = 0.0006$ ). The proportions of febrile anemia, febrile neutropenia and thrombocytopenia were similar.
  - The non-haematologic toxicities were also more frequent for patients receiving PC plus Bev. These toxicities included haemoptysis (fixed effect: RR = 4.87; 95%CI = 1.13–20.90;  $p = 0.03$ ), hypertension (fixed effect: RR = 6.89; 95% CI = 3.21–14.79;  $p < 0.00001$ ), proteinuria (fixed effect: RR = 12.58; 95% CI = 2.61–60.57;  $p = 0.002$ ) and bleeding events (fixed effect: RR = 4.59; 95% CI = 1.78–11.80;  $p = 0.002$ ). There was no difference in the proportion of patients with thrombocytopenia.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis demonstrated that Bev significantly prolonged the PFS, OS and RR when combined with PC as first-line therapy in patients with non-squamous advanced NSCLC. This combination caused more adverse events and slightly increased the risk of treatment-related death. Thus, Bev plus PC can be considered a good option for reasonably selected target patients. Importantly, the patient's own value, complicated diseases and expected toxicity profile should be considered before making a treatment decision.

### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten bzw. EGFR Status).

---

**Zhao S et al., 2018 [77].**

Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis

**Fragestellung**

to estimate the relative efficacy and tolerability of bevacizumab in combination with different platinumbased doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC), attempting to identify the most and least preferable regimen to be used with bevacizumab for this population

**Methodik**

Population:

- advanced NS-NSCLC patients (first-line setting)

Intervention/Komparator

- least two of the following treatments:
  - platinumbased doublets with and without bevacizumab for untreated advanced NS-NSCLC were classified into six categories, taxane–platinum chemotherapy (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum chemotherapy (Gem–Pt), pemetrexed–platinum chemotherapy (Pem–Pt), taxane–platinum plus bevacizumab (Taxane–Pt+B), gemcitabine–platinum plus bevacizumab (Gem–Pt+B) and pemetrexed–platinum plus bevacizumab (Pem–Pt+B)

Endpunkte:

- OS, PFS, SAE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases and ClinicalTrials.gov until the end of June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Data of 8,548 patients from 18 randomized controlled trials (RCTs) receiving six treatments, including taxane–platinum (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum (Gem–Pt), pemetrexed–platinum (Pem–Pt), taxane–platinum+bevacizumab (Taxane–Pt+B), gemcitabine–platinum+bevacizumab (Gem–Pt+B) and pemetrexed–platinum+bevacizumab (Pem–Pt+B), were incorporated into the analyses

Qualität der Studien:

- As for the risks of bias, one trial (Boutsikou et al.33) was rated with high overall risk of bias, as it had three rated with an unclear risk of bias. Among the remaining trials, eleven trials had two items and three trials had one item rated with unclear risk of bias.

### Studienergebnisse:

- Direct and indirect evidence of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were synthesized at the hazard ratio (HR) scale and evidence of objective response rate (ORR) and serious adverse events (SAE) were synthesized at the odds ratio (OR) scale.
- Taxane–Pt+B showed significant advantages in OS (HR=0.79,  $p < 0.001$ ), PFS (HR=0.54,  $p < 0.001$ ) and ORR (OR=2.7,  $p < 0.001$ ) over Taxane–Pt with comparable tolerability (OR53.1,  $p=0.08$ ).
- Gem–Pt+B showed no OS benefit compared to any other treatment.
- No significant differences were detected between Pem–Pt+B and Pem–Pt in four outcomes.
- In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt+B were ranked the first and second, respectively.

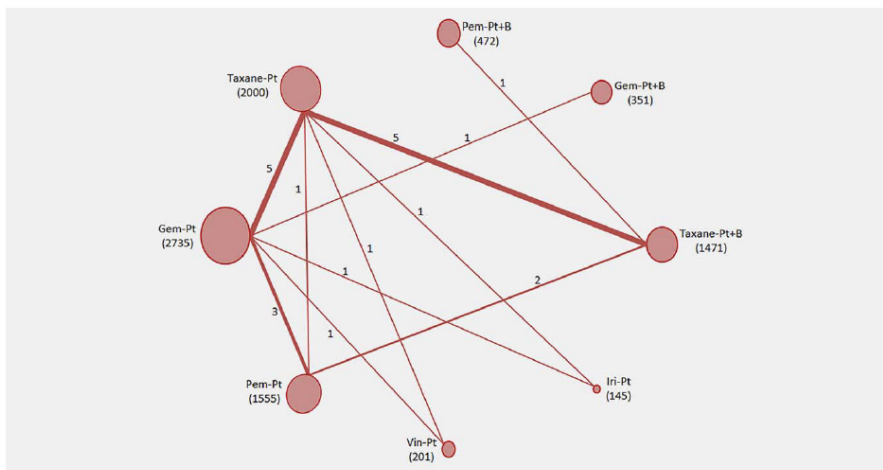


Figure 2. Network of all eligible trials assessing the six treatments in the first-line setting for advanced NS-NSCLC established for the Bayesian network meta-analysis. The size of the nodes is proportional to the number of patients (in parentheses) randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials (beside the line) comparing the connected treatments (nodes). Taxane–Pt + B, taxane–platinum plus bevacizumab; Gem–Pt + B, gemcitabine–platinum plus bevacizumab; Pem–Pt + B, pemetrexed–platinum plus bevacizumab; Taxane–Pt, taxane–platinum chemotherapy; Gem–Pt, gemcitabine–platinum chemotherapy; Pem–Pt, pemetrexed–platinum chemotherapy; Vin–Pt, vinorelbine–platinum chemotherapy; Iri–Pt, irinotecan–platinum chemotherapy. [Color figure can be viewed at

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, in the first-line treatment for advanced NS-NSCLC, Taxane–Pt and Gem–Pt are the most and least preferable regimens to be used with bevacizumab, respectively. Adding bevacizumab to Pem–Pt remains unjustified because it fails to improve efficacy or tolerability. In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt+B are the best and second-best treatment for this population.

---

### **Lai XX et al., 2016 [41].**

Risk of adverse events with bevacizumab addition to therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.

### **Fragestellung**

Bevacizumab, a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor ligand, has shown survival benefits in the treatment of many types of malignant tumors, including non-small-cell lung cancer (NSCLC). We conducted this systematic review and meta-analysis to investigate the risk of the most clinically relevant adverse events related to bevacizumab in advanced NSCLC.

## Methodik

### Population:

- advanced NSCLC

### Intervention/Komparator:

- treatment with or without bevacizumab in addition to concurrent chemotherapy and/or biological agent

### Endpunkte:

- AEs classified as grade  $\geq 3$  by the National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (CTAE)

### Recherche/Suchzeitraum:

- 2004 - 01/2014

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 (3745)

### Charakteristika der Population:

**Table 1** Baseline characteristics of nine trials included for analysis

Name of clinical trial	Author/year	Phase	Line of treatment	No of patients	Treatment regimens	Median age, y	Median PFS, m
NR	Johnson et al/2004	II	First line	99	Bevacizumab 2.5 mg/kg/wk + PTX + CBP	NR	4.3
					Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP	NR	7.4
					PTX + CBP	NR	4.2
NR	Sandler et al/2006	III	First line	878	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP	NR	6.2
					PTX + CBP	NR	4.5
AVAil	Reck et al/2009	III	First line	1,043	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + GEM + DDP	59	6.7
					Bevacizumab 2.5 mg/kg/wk + GEM + DDP	57	6.5
					Placebo + GEM + DDP	59	6.1
BeTa	Herbst et al/2011	III	Second line	636	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + erlotinib	64.8	3.4
					Placebo + erlotinib	65	1.7
JO19907	Niho et al/2012	II	First line	180	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP	61	6.9
					PTX + CBP	60	5.9
JO25567	Seto et al/2014	II	First line	154	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + erlotinib	67	16
					Placebo + erlotinib	67	9.7
ERACLE	Galetta et al/2015	III	First line	118	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PEM + DDP	62	8.3
					maintenance with bevacizumab		
					PEM + DDP maintenance with PEM	60	8.1
BEYOND	Zhou et al/2015	III	First line	276	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP	57	9.2
					PTX + CBP	56	6.5
PRONOUNCE	Zinner et al/2015	III	First line	361	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PEM + DDP	65.4	5.49
					maintenance with bevacizumab		
					PEM + DDP maintenance with PEM	65.8	4.44

**Abbreviations:** y, year; PFS, progression-free survival; m, month; NR, not reported; wk, week; PTX, paclitaxel; CBP, carboplatin; GEM, gemcitabine; DDP, cisplatin; PEM, pemetrexed.

### Qualität der Studien:

- Three trials were double-blinded, randomized, placebo-controlled trials and had a Jadad score of 5. The other six trials had a Jadad score of 3.

### Studienergebnisse:

- No observed heterogeneity for VTEs, GI perforation, hypertension, proteinuria, hemorrhagic events, or fatal AEs was found except for ATEs ( $I^2=78.3\%$ ,  $P=0.003$ ; Table 2). We thus used the random-effects model to pool the risk of ATEs related to bevacizumab.

**Table 2** Relative risk of adverse outcomes for clinical trials included in the meta-analysis

Adverse outcome (grade $\geq 3$ )	Trials (n)	No of patients (n)		Incidence, % (95%)		$I^2$	Relative risk (95%)	P-value
		Bevacizumab, events/total	Controls, events/total	Bevacizumab	Controls			
ATEs	4	32/1,079	16/877	2.6 (0.8%–7.9%)	1.0 (0.2%–5.6%)	78.3	2.83 (0.32–25.45)	0.35
VTEs	7	58/1,919	30/1,470	1.6 (0.5%–4.5%)	1.8 (0.6%–5.6%)	14.0	0.98 (0.64–1.51)	0.92
GI perforation	2	2/799	2/461	0.3 (0.1%–1.5%)	0.6 (0.2%–1.9%)	30.9	0.60 (0.09–4.10)	0.60
Hypertension	8	162/1,870	22/1,428	8.2 (3.5%–17.8%)	1.7 (0.7%–4.2%)	0	5.34 (3.49–8.16)	<0.001
Proteinuria	6	32/1,491	0/1,083	2.5 (1.2%–5.3%)	0	0	7.55 (2.26–25.22)	0.001
Hemorrhagic events	9	72/2,051	17/1,607	3.6 (2.5%–5.0%)	1.4 (0.9%–2.2%)	0	2.61 (1.57–4.35)	<0.001
Fatal adverse events	8	89/1,977	51/1,530	4.6 (3.1%–6.7%)	2.5 (1.2%–5.2%)	43.9	1.21 (0.85–1.73)	0.29

Note:  $I^2 \geq 50\%$  suggests high heterogeneity across studies.

Abbreviations: ATEs, arterial thromboembolic events; VTEs, venous thromboembolic events; GI, gastrointestinal.

- Summary RRs showed a statistically significant bevacizumab-associated increased risk in three of the adverse outcomes studied: proteinuria (RR =7.55), hypertension (RR =5.34), and hemorrhagic events (RR =2.61). No statistically significant differences were found for gastrointestinal perforation ( $P=0.60$ ), arterial and venous thromboembolic events ( $P=0.35$  and  $P=0.92$ , respectively), or fatal events ( $P=0.29$ ).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of bevacizumab to therapy in advanced NSCLC did significantly increase the risk of proteinuria, hypertension, and hemorrhagic events but not arterial/venous thromboembolic events, gastrointestinal perforation, or fatal adverse events.

### Kommentare zum Review

- Eine der eingeschlossenen Primärstudien untersuchte Patienten in der 2. Linie, alle anderen bezogen sich auf die 1. Linie.
- Der EGFR- oder ALK-Mutationsstatus der Patienten ist nicht untersucht/ dargestellt.

---

### Sun L et al., 2015 [69].

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

### Fragestellung

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

### Methodik

#### Population:

- advanced stage IIIB/IV or recurrent NSCLC with ECOG performance status of 0–2 or Karnofsky performance score  $\geq 60$ )

Intervention/Komparator:

- bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone, or comparing bevacizumab plus EGFR-TKIs with TKIs alone, in either first-line or secondline treatment

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, and adverse effects of grade  $\geq 3$

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies with 1,779 cases in the bevacizumab group and 1,768 cases in the control group were included in the metaanalysis. Among these studies, there were seven first-line studies including 2,528 cases and two second-line studies including 756 cases.

Qualität der Studien:

- Only two studies were high quality

Studienergebnisse:

- Meta-analysis of the addition of bevacizumab to different lines of treatment:
  - Six first-line studies reported OS results, and all of them compared bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone. The results indicated that combination treatment significantly prolonged OS (HRos 0.90, 95 % CIos 0.82–0.99, Pos = 0.029). PFS results were reported in six trials, of which one compared bevacizumab plus erlotinib with erlotinib alone, and the remaining five compared bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone. All nine trials analyzed reported ORR results. The results indicated that combination treatment with bevacizumab statistically significantly improved PFS and ORR in the first-line treatment (HRpfs 0.72, 95 % CIpfs 0.66–0.79, Ppfs<0.001; RRorr 1.58, 95 % Clorr 1.28–1.95, Porr<0.001).
  - Two trials reported the survival results of bevacizumab in the second-line treatment of NSCLC, comparing bevacizumab plus chemotherapy to chemotherapy alone, and bevacizumab plus erlotinib to erlotinib alone, respectively. Pooled analysis showed that the addition of bevacizumab to standard second-line treatment did not decrease the risk of death, but it significantly improved PFS and ORR (HRpfs: 0.62, 95 % CI 0.52–0.74, Ppfs<0.001 / RRorr 1.33, 95 % Clorr 1.11–1.60, Porr = 0.002, respectively)

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

---

### **Su Q et al., 2017 [68].**

PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option: systems assessment

#### Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Jiang Qi et al., 2018 [36].** Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer
- **Huang G et al., 2018 [34].** The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis
- **Zhuansun Y et al., 2017 [82].** Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials
- **Ramos-Esquivel A et al., 2017 [63].** Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials
- **Ellis PM et al., 2017 [8].** Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review
- **Zhou GW et al., 2016 [80].** Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer A meta-analysis of randomized clinical trials
- **Ru CH et al., 2018 [64].** Efficacy and Safety of Addition of Anti-PD1 to Chemotherapy in Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer
- **Lee CK et al., 2018 [42].** Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis
- **Jiang T et al., 2018 [37].** Impact of Clinicopathologic Features on the Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Previously Treated Non-small-cell Lung Cancer
- **Liu J et al., 2018 [49].** Efficacy and safety of PD1/PDL1 blockades versus docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis
- **Wang S et al., 2018 [70].** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer

### **Fragestellung**

We conducted a meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) to determine the efficacy and safety of PD-1 or PD-L1 antibodies compared with standard second-line therapy docetaxel alone and to assess the possible association between the level of PD-L1 and the prognosis of PD-1/PD-L1 antibodies in patients of advanced NSCLC.

## Methodik

### Population:

- histological confirmed SQ and/or NSQ non-small cell lung cancer

### Intervention:

- PD-1/PD-L1

### Komparator:

- Docetaxel

### Endpunkt:

- OS, PFS, ORR, PD-L1 expression rate and adverse events (AEs) with grades 1-4 and 3/4.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane library, Embase, PubMed, China hospital knowledge database, China National Knowledge Infrastructure, Wangfang Data and Weipu Data from January 1990 to January 2017

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=3579)

### Charakteristika der Population:

- one had data from SQ-NSCLC patients, while another one had data from NSQ-NSCLC patients, and the remaining three studies had data from both SQ and NSQ NSCLC patients.

**Table 1: Characteristics of the eligible RCTs included in the meta-analysis**

study[year]	Study type	histology	endpiont	Treatment arms	Patients	CR+PR(%)	OS(m)	PFS(m)
Borghaei et al. [2015]	RCT III	NSQ	OS	nivolumab 3mg/kg q2w	292	56(19%)	12.2	2.3
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	290	36(12%)	9.4	4.2
Brahmer et al. [2015]	RCT III	SQ	OS	nivolumab 3mg/kg q2w	135	27(20%)	9.2	3.5
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	137	12(9%)	6.0	2.8
Fehrenbacher[2016]	RCT II	SQ and NSQ	OS	atezolizumab 1200mg q3w	144	21(14.6%)	12.6	2.7
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	143	21(14.7%)	9.7	3.0
Herbst et al. [2015]1	RCT III	SQ and NSQ	OS	pembrolizumab 2mg/kg q2w	344	62(18.0%)	10.4	3.9
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	343	32(9.3%)	8.5	4.0
Herbst et al. [2015]2	RCT III	SQ and NSQ	OS	pembrolizumab 10mg/kg q2w	346	64(18.5%)	12.7	4.0
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	343	32(9.3%)	8.5	4.0
Rittmeyer et al.[2017]	RCT II	SQ and NSQ	OS	atezolizumab 1200mg q3w	425	58(13.6%)	13.8	2.8
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	425	57(13.4%)	9.6	4.0

RCT: randomized controlled trials; SQ: Squamous non small cell lung cancer; NSQ: Non-squamous non small cell lung cancer; DOX: docetaxel

### Qualität der Studien:

	Rittmeyer 2017	Herbst 2015	Fehrenbacher 2016	Brahmer 2015	Borghaei 2015	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	?	
Allocation concealment (selection bias)	-	-	-	?	?	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	?	-	?	?	?	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	?	?	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	
Other bias	?	?	?	?	?	

A

### Studienergebnisse:

#### Overall survival:

- Compared with docetaxel, we observed a significant decrease (31%) in the risk of death in PD-1/ PD-L1 antibody group (HR 0.69, 95% CI: 0.63-0.75,  $p < 0.001$ ; I<sup>2</sup> = 0%).

#### Progression free survival analysis

- The PD-1/PD-L1 antibodies displayed significant improvement in PFS of advanced NSCLC patients, with HR value of 0.87 (95% CI: 0.80-0.94;  $p < 0.001$ ).

#### Overall response rate (ORR)

- overall RR value of 1.53, (95% CI: 1.16-2.01,  $P = 0.003$ ; I<sup>2</sup> = 59.2%) in favor of PD-1/PD-L1 antibodies

#### Adverse events analysis

- PD-1/PD-L1 antibodies showed significant increase in the incidence rate of grade 1-4 adverse events (AEs). The overall RR value for AE was 0.77 (95% CI: 0.74-0.79;  $P = 0.000$ ).
- Patients receiving PD-1/PD-L1 antibodies showed significant decrease in grade 3-4 AEs with overall RR value of 0.33; 95% CI: 0.22-0.51,  $P < 0.001$ .

### Referenzen

15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123-35.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
17. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal- Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-

small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1837-46.

18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1540-50.

19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated nonsmall-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 255-65.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis study indicated that PD-1/PD-L1 antibodies treatment indeed has beneficial effects on advanced NSCLC patients in comparison to docetaxel monotherapy, along with displaying few adverse events.

### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

---

### **Passiglia F et al., 2018 [59].**

Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab

#### Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **You W et al., 2018 [74].** A Network Meta-analysis Comparing the Efficacy and Safety of Anti-PD-1 with Anti-PD-L1 in Non-small Cell Lung Cancer
- **Kim J et al., 2018 [40].** Relative Efficacy of Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC According to Programmed Death-Ligand-1 Expression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

### **Fragestellung**

In absence of direct comparisons among these ICIs, it remains crucial identify any differences in both efficacy and toxicity profiles which may help clinicians to select the best drug for each patient. Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis of all Phase II/III randomized clinical trials comparing PD1/PDL1 inhibitors versus docetaxel in pre-treated NSCLC patients.

### **Methodik**

#### Population:

- Advanced NSCLC

#### Intervention:

- PD1/PDL1 inhibitors: nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab

#### Komparator:

- Docetaxel

#### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, G3–G5 AEs, pneumonitis and discontinuation rate

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library up to February 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

Charakteristika der Population:

- Siehe Su Q et al., 2017 [68] oder Zhao Q et al., 2018 [76].

Qualität der Studien:

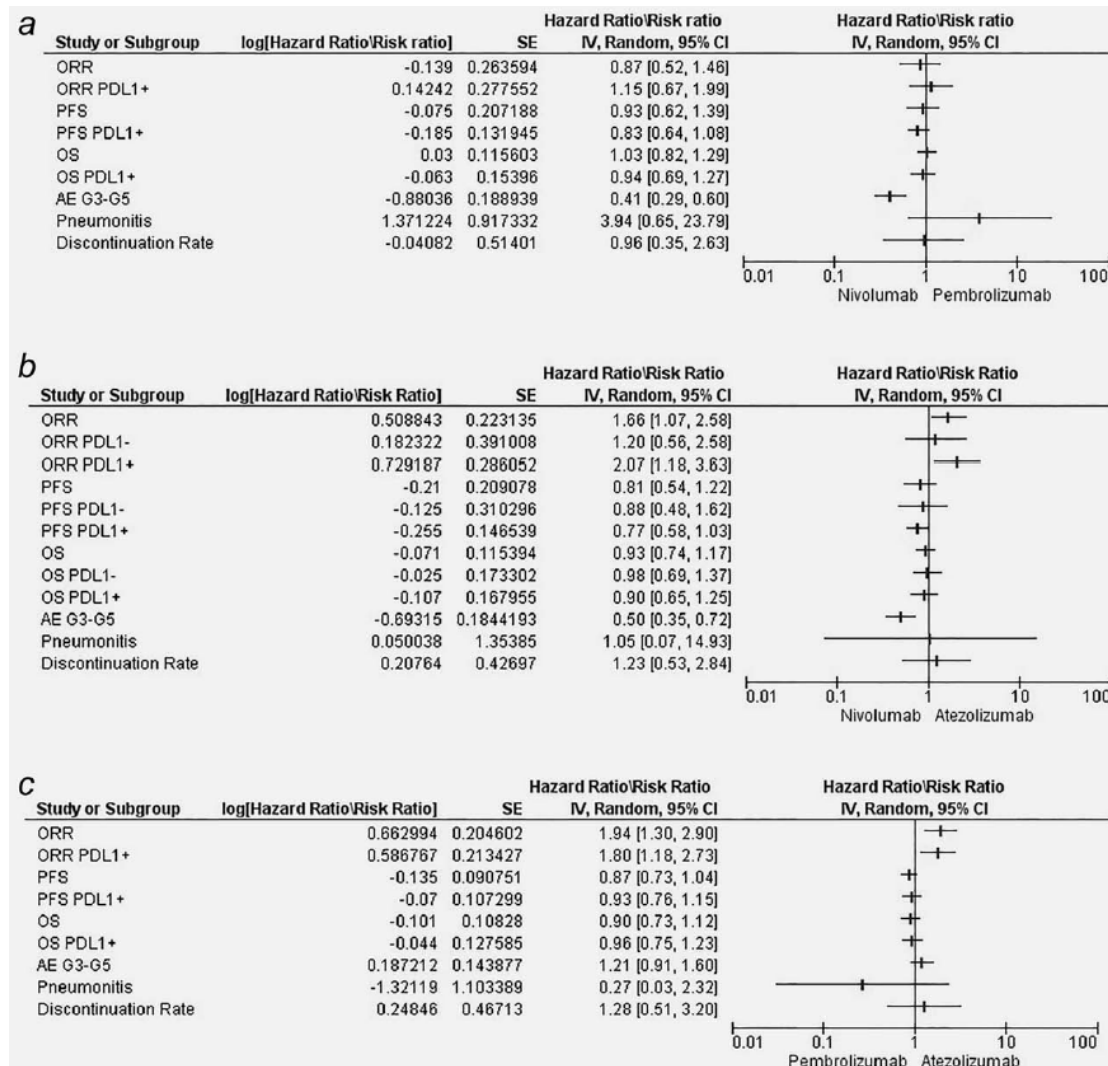
Poplar	OAK	KEYNOTE-010	Check-Mate057	Check-Mate017	
+	+	+	?	?	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	?	?	Allocation concealment (selection bias)
-	-	-	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
?	?	+	?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)

Studienergebnisse:

- Direct comparisons:
  - Nivolumab versus docetaxel 2 RCTs (Check-Mate017 and Check-Mate057) 854 patients: statistically significant differences in favor of nivolumab in terms of both OS (HR 0.68, 95% CI 0.57–0.80) and ORR (RR 1.68, 95% CI 1.21–2.34). PFS was not significantly different. nivolumab was associated with a lower incidence of both G3/G5 AEs (RR 0.17, 95% CI 0.13–0.24) and treatment discontinuation (RR 0.48, 95% CI 0.25–0.94) compared to Docetaxel. Conversely a significant higher risk of pneumonitis was observed in the nivolumab arm as compared with chemotherapy arm (RR 9.22, 95% CI 1.73–49.10). Splitting ORR, PFS and OS according to the tumor PD-L1 expression, we also noted a significant benefit in favor of nivolumab for all the above mentioned endpoints in the PD-L1+ population, whereas no benefit has been observed in the PD-L1- patients.
  - Pembrolizumab versus docetaxel: 1 Phase III KEYNOTE-010 with 1,034 patients, 3 arms: pembrolizumab was significantly superior to docetaxel in OS (HR 0.66, 95% CI 0.57–0.77), PFS (HR 0.83, 95% CI 0.74–0.94) and ORR (RR 1.96, 95% CI 1.48–2.59). As for nivolumab, pembrolizumab cohort reported a significant benefit regarding the risk of G3/G5 AEs (RR 0.41, 95% CI 0.33–0.50) while the incidence of pneumonitis was significantly higher as compared to docetaxel arm (RR 2.34, 95% CI 1.21–4.52)
  - Atezolizumab versus docetaxel: 2 Trials with 1137 NSCLC Patients: no significant improvements in terms of ORR and PFS, while only OS resulted significantly longer with

atezolizumab in the overall population (HR 0.73, 95% CI 0.63–0.85), regardless of tumor PD-L1 expression status. significant lower incidence of G3/G5 AEs (RR 0.34, 95% CI 0.28–0.41) and discontinuation rate (RR 0.43, 95% CI 0.30–0.62), and an increased risk for pneumonitis (RR 8.77, 95% CI 1.12–68.92)

- Indirect Comparisons: Forest plots for all indirect comparisons among immunecheck-point inhibitors in pre-treated NSCLC patients: nivolumab vs. pembrolizumab (a); nivolumab vs. atezolizumab (b); pembrolizumab vs. atezolizumab (c).



### Anmerkung/Fazit der Autoren

However, despite some limitations, the results of our meta-analysis first revealed some additional differences among these agents, which could guide clinicians in their treatment decisions. Particularly PD1 inhibitors nivolumab and pembrolizumab could be preferred options for patients with higher tumor burden or symptomatic disease, to whom the decrease of tumor volume represents a primary objective. Nivolumab seems to be generally better tolerated than the other two agents.

Considering the limitations and the potential bias related to indirect comparisons, these evidences should not be considered as a decisional tool to establish the superiority of one drug to

another. However, they could only serve as a scientific support to help the oncologists in their clinical decisions in order to select the best drug for each patient.

---

### **Zhao Q et al., 2018 [76].**

Anti-PD-1/PD-L1 Antibody Therapy for Pretreated Advanced or Metastatic Nonsmall Cell Lung Carcinomas and the Correlation between PD-L1 Expression and Treatment Effectiveness: An Update Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

#### Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Abdel-Rahman O et al., 2016 [1].** Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis.
- **Huang Q et al., 2018 [35].** Impact of PD-L1 expression, driver mutations and clinical characteristics on survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy versus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized trials

### **Fragestellung**

The aim of this meta-analysis is to further evaluate the efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 agents in advanced NSCLC patients. A subgroup analysis was performed to determine the correlation between PD-L1 expression level and clinical outcome and to establish guidelines for PD-L1 antibody treatment in patients with low or negative PD-L1 levels.

### **Methodik**

#### Population:

- Pretreated advanced or metastatic NSCLC

#### Intervention:

- nivolumab” or “pembrolizumab,” or “atezolizumab.”

#### Komparator:

- Docetaxel

#### Endpunkte:

- primary endpoint was overall survival rate.
- Secondary endpoints included PFS, objective response rate (ORR), and safety (grade 3-5 adverse events (AEs), including fatigue, decreased appetite, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, anemia, neutropenia, and febrile neutropenia)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library electronic databases up to March 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- 5-item Jadad scale

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTS with 3,025 patients

### Charakteristika der Population:

TABLE 2: Baseline characteristics of RCTs included in the analysis.

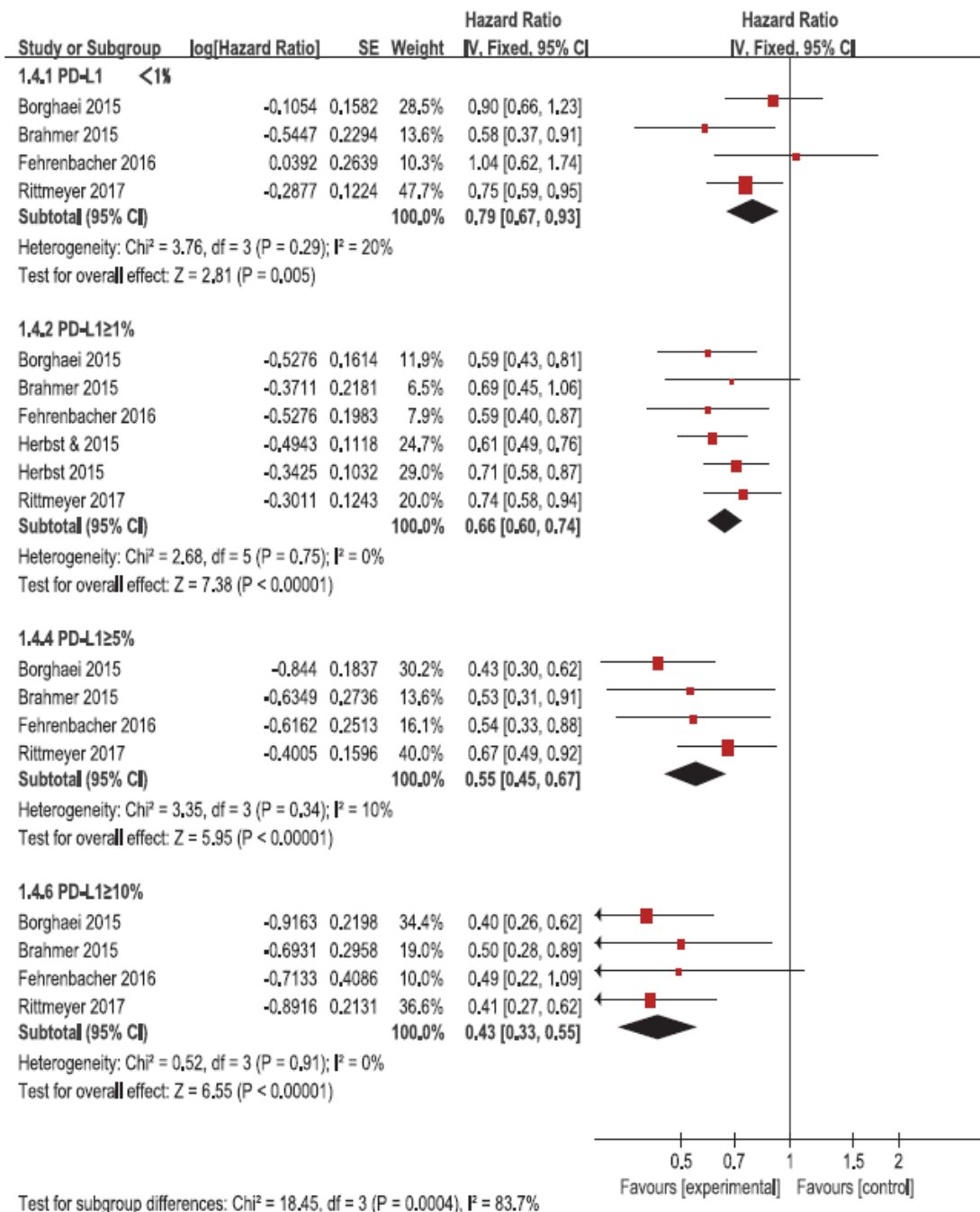
Study	Year	Study type	Intervention	Treatment regimens	No. of patients
Brahmer	2015	Phase III	Nivolumab	3mg/kg ivgtt q2w	135
			Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup> ivgtt q3w	137
Borghaei	2015	Phase III	Nivolumab	3mg/kg ivgtt q2w	292
			Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup> ivgtt q3w	290
Herbst	2015	Phase III	Pembrolizumab	2mg/kg ivgtt q3w	344
			Pembrolizumab	10mg/kg ivgtt q3w	346
Fehrenbacher	2016	Phase II	Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup> ivgtt q3w	343
			Atezolizumab	1200mg ivgtt q3w	144
Rittmeyer	2017	Phase III	Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup> ivgtt q3w	143
			Atezolizumab	1200mg ivgtt q3w	425
			Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup> ivgtt q3w	425

### Qualität der Studien:

- All included trials were considered high-quality data, as they were randomized (Jadad Score: 3)

### Studienergebnisse:

- OS/PFS: anti-PD- 1/PD-L1 antibodies significantly improved the OS (HR=0.69, 95%CI: 0.63-0.75, P<0.0001, and P=0.67) and PFS (HR=0.87, 95%CI: 0.81-0.94, P=0.0004, and P=0.11)
- ORR: Anti-PD-1/PD-L1 antibodies resulted in higher ORR than docetaxel (RR=1.53, 95% CI: 1.16-2.01, P=0.003, and P=0.03)
- Safety: The meta-analysis showed that the rates of overall grade 3-5 adverse events (AEs) for the anti- PD-1/PD-L1 therapy were significantly lower than those of docetaxel. For any grade 3-5 AEs, the rates of hematological AEs (anemia and neutropenia), febrile neutropenia, fatigue, and diarrhea were all significantly lower for anti-PD- 1/PD-L1 antibodies than for docetaxel.
- Subgroup Analyses PD-L1 expression: this meta-analysis indicates that anti-PD- 1/PD-L1 agents exhibited high efficacy in the treatment of advanced NSCLC. Anti-PD-1/PD-L1 therapy also had considerable activity for NSCLC and was superior to docetaxel in the PD-L1<1% population. PD-1/PD-L1 inhibitors tended to be associated with PD-L1 expression level. Higher PD-L1 expression was likely to be associated with increased benefit from anti-PD-1/PD-L1 agents.



### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we analyzed five RCTs and systemically verified favorable OS, PFS, and ORR of anti-PD-1/PD-L1 therapy for pretreated advanced or metastatic NSCLC and demonstrated higher efficacy and safety for these agents than for docetaxel. More importantly, the results of this metaanalysis suggested that anti-PD-1/PD-L1 antibodies could also improve overall survival even when PD-L1<1%, which has not been recommended by previous studies. Our results could be of great value in guiding selection of clinical therapeutic regimens. More prospective studies are necessary to confirm these results and to improve the optimal dosage for PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC.

---

**Luo W et al., 2018 [50].**

Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

**Fragestellung**

We conducted a comprehensive meta-analysis to state the safety profile of PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC, and identify the exact incidence and relative risk (RR) of both summary and detailed AEs.

**Methodik**

Population:

- patients with lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- relevant symptoms (fatigue, anorexia, nausea, constipation diarrhea, and peripheral sensory neuropathy), hematologic AEs (neutropenia and anemia), and immune-related AEs (irAEs; rash, pruritus, colitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) elevations, and pneumonitis)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane library databases to May 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 4413 patients

## Charakteristika der Population:

**Table 1** Characteristics of studies included in the meta-analysis (PD-1/PD-L1 inhibitors vs. chemotherapy)

Reference	Author, year	Phase	Masking	Histology	Treatment arms	Number of patients available for analysis	Age in years (median)	Follow-up duration (months)	CTCAE version
1	Brahmer, 2015	III	Open-label	Squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	131 129	62 64	Minimum 11	4.0
2	Borghaei, 2015	III	Open-label	Non-squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	287 268	61 64	Minimum 13.2	4.0
3	Carbone, 2017	III	Open-label	NSCLC	Nivolumab Platinum-based chemotherapy	267 263	63 65	Median 13.5	4.0
4	Fehrenbacher, 2016	II	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	142 135	62 62	Median; 14.8 for Atezolizumab; 15.7 for Docetaxel	4.0
5	Rittmeyer, 2017	III	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	609 578	63 64	median 21	4.0
6*	Herbst, 2016 (1)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 2 mg/kg Docetaxel	339 309	63 62	Median 13.1	4.0
7*	Herbst, 2016 (2)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 10 mg/kg Docetaxel	343 309	63 62	Median 13.1	4.0
8	Reck, 2016	III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab Platinum-based chemotherapy	154 150	64.5 66	MEDIAN 11.2	4.0

\*Different cohorts with different dose of PD-1/PD-L1 inhibitors in the same trial

PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1, NSCLC non-small cell lung cancer, CTCAE the Common Terminology Criteria for Adverse Events version

## Qualität der Studien:

- Most of the included studies had a high risk of selection bias, performance bias, and detection bias due to their open-label design

## Studienergebnisse:

**Table 2** Incidence and RR of summary toxic events

Summary toxic events	Number of trials	Incidence (%; 95% CI)		Effect estimate		Heterogeneity	
		PD-1/PD-L1 inhibitor	Control	RR (95% CI)	P	P	I <sup>2</sup> (%)
Any all-grade AEs	8	66.20 (64.21; 68.14)	86.08 (84.54; 87.52)	0.77 (0.74; 0.80)	<0.0001	0.5215	0.0
Any high-grade AEs	8	14.26 (12.85; 15.77)	43.53 (41.42; 45.66)	0.32 (0.25; 0.41)	<0.0001	0.0001	76.2
Treatment discontinuation	8	5.94 (5.01; 6.99)	13.92 (12.48; 15.46)	0.44 (0.33; 0.59)	<0.0001	0.067	47.0
Toxic deaths	8	0.48 (0.24; 0.86)	1.12 (0.71; 1.66)	0.45 (0.23; 0.90)	0.0229	0.9858	0.0

AEs adverse events, RR relative risk, CI confidence interval, PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1

- Incidence and relative risk of toxic symptoms
  - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors had a significantly lower risk for five evaluated all-grade toxic symptoms when compared with chemotherapy: fatigue (18.75 vs. 30.83%; RR 0.61; 95% CI: 0.55–0.68; P < 0.0001), nausea (12.54 vs. 25.69%; RR 0.45; 95% CI: 0.31–0.65; P < 0.0001), constipation (6.34 vs. 8.08%; RR 0.49; 95% CI: 0.26–0.94; P = 0.031), diarrhea (10.61 vs. 19.85%; RR 0.51; 95% CI: 0.37–0.72; P < 0.0001), and peripheral sensory neuropathy (1.32 vs. 6.31%; RR 0.13; 95% CI: 0.05–0.34; P < 0.0001). The risk of four high-grade toxic symptoms was significantly lower from PD-1/PD-L1

inhibitors therapy than chemotherapy: fatigue (1.58 vs. 4.06%; RR 0.39; 95% CI: 0.27–0.57;  $P < 0.0001$ ), anorexia (0.35 vs. 1.26%; RR 0.30; 95% CI: 0.14–0.64;  $P = 0.0018$ ), diarrhea (0.75 vs. 1.77%; RR 0.44; 95% CI: 0.25–0.76;  $P = 0.0034$ ), and peripheral sensory neuropathy (0.00 vs. 0.61%; RR 0.10; 95% CI: 0.02–0.53;  $P = 0.0068$ ).

- Incidence and relative risk of hematologic toxicities
  - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors were at a significantly lower risk of all-grade neutropenia (0.70 vs. 18.68%; RR 0.03; 95% CI: 0.01–0.08;  $P < 0.0001$ ), thrombocytopenia (0.09 vs. 2.57%; RR 0.04; 95% CI: 0.01–0.16;  $P < 0.0001$ ), and anemia (5.59 vs. 23.26%; RR 0.19; 95% CI: 0.10–0.34;  $P < 0.0001$ ) when compared with chemotherapy. A significantly lower risk of high-grade neutropenia (0.13 vs. 14.53%; RR 0.02; 95% CI: 0.01–0.04;  $P < 0.0001$ ), thrombocytopenia (0.04 vs. 1.40%; RR 0.05; 95% CI: 0.01–0.25;  $P = 0.0003$ ), and anemia (1.01 vs. 6.03%; RR 0.17; 95% CI: 0.07–0.42;  $P = 0.0001$ ) was also observed in PD-1/PD-L1 inhibitors
- Incidence and relative risk of immune-related AEs
  - The most frequently reported all-grade irAEs from PD-1/ PD-L1 inhibitors therapy included rash (5.77%), hypothyroidism (4.89%), and pneumonitis (3.21%), while the most frequently observed high-grade irAE was pneumonitis (1.45%), ALT/AST elevations (0.57%) and colitis (0.40%). Compared to chemotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitors therapy was associated to a significantly increased risk of seven all-grade irAEs: rash (5.77 vs. 2.76%; RR 2.07; 95% CI: 1.54–2.80;  $P < 0.0001$ ), pruritus (2.16 vs. 0.51%; RR 4.15; 95% CI: 2.20–7.81;  $P < 0.0001$ ), colitis (0.70 vs. 0.00%; RR 5.44; 95% CI: 1.42–20.80;  $P = 0.013$ ), hypothyroidism (4.89 vs. 0.23%; RR 17.59; 95% CI: 7.74–39.98;  $P < 0.0001$ ), hyperthyroidism (2.11 vs. 0.37%; RR 5.27; 95% CI: 2.56–10.86;  $P < 0.0001$ ), ALT/AST elevations (1.85 vs. 0.89%; RR 2.15; 95% CI: 1.31–3.51;  $P = 0.002$ ), and pneumonitis (3.21 vs. 0.65%; RR 3.83; 95% CI: 2.20–6.68;  $P < 0.0001$ ). There was also a small, but significantly increased risk of high-grade pneumonitis from PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy (1.45 vs. 0.19%; RR 3.78; 95% CI: 1.43–10.03;  $P = 0.007$ )

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis has demonstrated that PD-1/PD-L1 inhibitors are generally safer and better tolerated than chemotherapy for patients with NSCLC with regard to summary toxic events, detailed toxic symptoms and hematologic toxicities. However, PD-1/PD-L1 inhibitors can generate a unique spectrum of irAEs, and several of them can be severe and even life-threatening. Clinicians should be aware of the risk of these AEs, as they may have a potentially negative impact on the patients' quality of life and survival outcome.

### Kommentare zum Review

- Einige Endpunkte sind Laborparameter

---

### Zhou Y et al., 2018 [81].

Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Shen K et al., 2018 [66].** Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis

### **Fragestellung**

We performed a meta-analysis of randomized trials that compared PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy with chemotherapy in first line of treatment for advanced NSCLC.

### **Methodik**

#### Population:

- patients with advanced NSCLC.

#### Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab)

#### Komparator:

- chemotherapy

#### Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), duration of response, and treatment-related adverse events (AEs)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials to June 10, 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs with 3144 patients

### Charakteristika der Population:

**Table 1** Characteristics of Patients Comparing IO-Chemotherapy with Chemotherapy in Included Trials

Source	PD-(L)1 Drug <sup>b</sup>	Histology	No. of patients <sup>a</sup>		Median age (years) <sup>a</sup>	Male (%) <sup>a</sup>	Performance status <sup>a</sup>		PD-L1 subgroups <sup>a</sup>		
			ITT	As treated			ECOG 0 (%)	ECOG 1 (%)	<1% (%)	1–49% (%)	≥50% (%)
KEYNOTE-189 2018 [6]	Pembrolizumab	nonsquamous	410 vs 206	405 vs 202	65 vs 64	62 vs 53	45 vs 39	54 vs 61	31 vs 31	31 vs 28	32 vs 34
IMpower150 2018 [15]	Atezolizumab	nonsquamous	400 vs 400	393 vs 394	63 vs 63	60 vs 60	39 vs 43	60 vs 57	47 vs 50	33 vs 31	20 vs 19
KEYNOTE-021 2016 [5], 2018 [20]	Pembrolizumab	nonsquamous	60 vs 63	59 vs 62	63 vs 63	37 vs 41	40 vs 46	58 vs 54	35 vs 37	32 vs 37	33 vs 27
KEYNOTE-407 2018	Pembrolizumab	squamous	278 vs 281	278 vs 280	65 vs 65	79 vs 84	26 vs 32	74 vs 68	34 vs 35	37 vs 37	26 vs 26
IMpower131 2018 [17]	Atezolizumab	squamous	343 vs 340	334 vs 334	65 vs 65	81 vs 82	34 vs 32	66 vs 68	47 vs 50	38 vs 36	15 vs 14
CheckMate 227 2018 [18]	Nivolumab	squamous and nonsquamous	177 vs 186	172 vs 185	64 vs 64	73 vs 67	33 vs 31	66 vs 68	100 vs 100	0 vs 0	0 vs 0

<sup>a</sup>Data presented as "IO-chemotherapy group vs chemotherapy group"

<sup>b</sup>Pembrolizumab (200 mg, Q3W), Atezolizumab (1200 mg, Q3W), Nivolumab (360 mg, Q3W)

Abbreviation: IO immuno-oncology, ITT intention-to-treat

### Qualität der Studien:

- All the trials were well designed and reported. The main source of bias was that data in three trials (CheckMate 227, KEYNOTE-407, and IMpower131) could only be retrieved from conference presentations. For one trial OS was not reported yet (selective reporting).

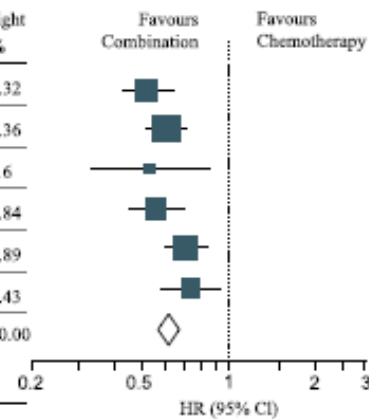
### Studienergebnisse:

- PFS, OS, ORR

**A** Progression-Free Survival

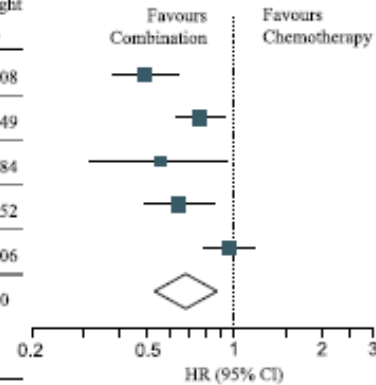
Source	No. of patients		HR (95%CI)	Weight %
	Combination	Chemotherapy		
KEYNOTE-189, 2018	410	206	0.52 (0.43-0.64)	18.32
IMpower150, 2018	400	400	0.61 (0.52-0.72)	27.36
KEYNOTE- 021, 2016 and 2018	60	63	0.53 (0.33-0.86)	3.16
KEYNOTE-407, 2018	278	281	0.56 (0.45-0.70)	14.84
IMpower131, 2018	343	340	0.71 (0.60-0.85)	23.89
CheckMate 227, 2018	177	186	0.74 (0.58-0.94)	12.43
<b>Overall</b>	1668	1476	0.62 (0.57-0.67)	100.00

Heterogeneity:  $\chi^2 = 8.66$ ,  $P = .123$ ;  $I^2 = 42.3\%$   
 Test for overall effect:  $z = 11.06$  ( $P < .001$ )


**B** Overall Survival

Source	No. of patients		HR (95%CI)	Weight %
	Combination	Chemotherapy		
KEYNOTE-189, 2018	410	206	0.49 (0.38-0.64)	21.08
IMpower150, 2018	400	400	0.76 (0.63-0.93)	23.49
KEYNOTE-021, 2016 and 2018	60	63	0.56 (0.32-0.95)	11.84
KEYNOTE-407, 2018	278	281	0.64 (0.49-0.85)	20.52
IMpower131, 2018	343	340	0.96 (0.78-1.18)	23.06
<b>Overall</b>	1491	1290	0.68 (0.53-0.87)	100

Heterogeneity:  $\chi^2 = 17.61$ ,  $P = .001$ ;  $I^2 = 77.3\%$   
 Test for overall effect:  $z = 3.04$  ( $P = .002$ )


**C** Objective Response Rate

Source	No. of patients				RR (95%CI)	Weight %
	Combination		Chemotherapy			
	Events	Total	Events	Total		
KEYNOTE-189, 2018	195	410	39	206	2.51 (1.86-3.39)	14.92
IMpower150, 2018	226	356	161	336	1.32 (1.15-1.51)	20.98
KEYNOTE- 021, 2016 and 2018	34	60	19	63	1.88 (1.21-2.91)	10.63
KEYNOTE-407, 2018	161	278	108	281	1.51 (1.26-1.80)	19.50
IMpower131, 2018	169	343	140	340	1.20 (1.01-1.41)	19.95
CheckMate 227, 2018	65	177	43	186	1.59 (1.15-2.20)	14.02
<b>Overall</b>	850	1668	1476	1668	1.56 (1.29-1.89)	100.00

Heterogeneity:  $\chi^2 = 22.36$ ,  $P < .001$ ;  $I^2 = 77.6\%$   
 Test for overall effect:  $z = 4.52$  ( $P < .001$ )

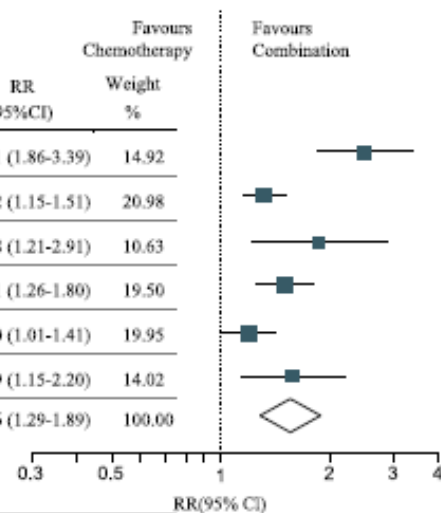


Fig. 1 Forest plot of hazard ratios and risk ratios comparing (a) progression-free survival, (b) overall survival, and (c) objective response rate in patients who received IO-Chemotherapy vs Chemotherapy alone. Squares represent study-specific effect size (HR or RR). The area of square is inversely proportional to the standard error of the study (and therefore indirectly to the sample size) and larger area indicates greater weight in the calculation of the pooled effect size. The horizontal line crossing the square represents the 95% CI. The diamonds represent the estimated overall effect, based on the meta-analysis. HR, hazard ratio; RR, relative risk; CI, confidence interval

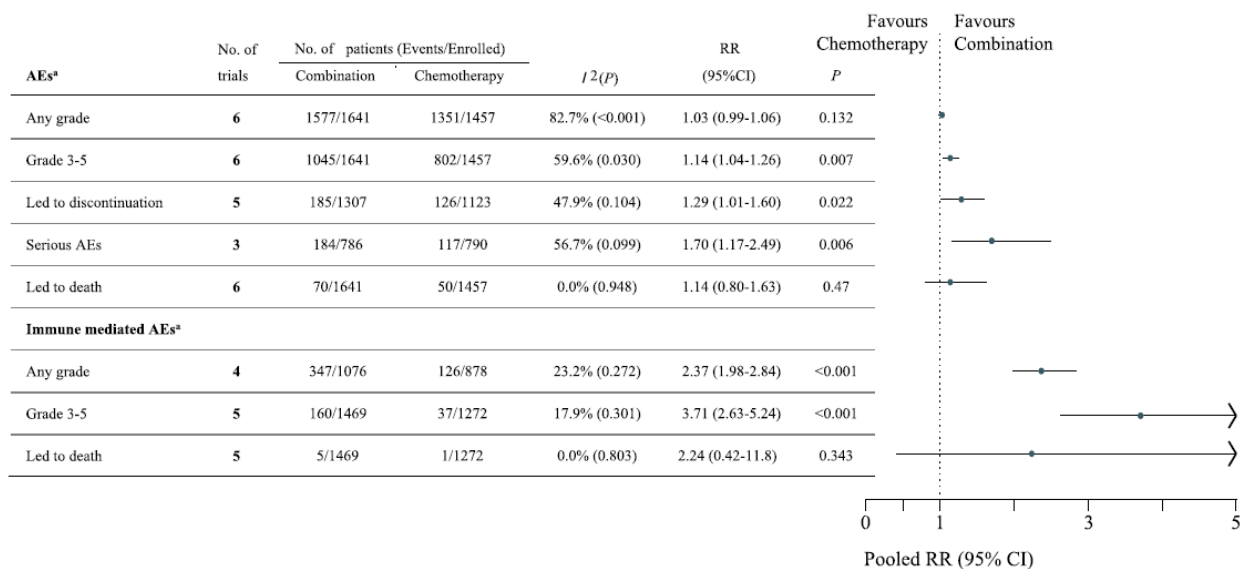
- Subgroup Analysis

- PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy led to statistically longer PFS across all tested subgroups of PD-L1 expression level, including those with a PD-L1 TPS of less than 1% (HR, 0.76; 95% CI, 0.67–0.86;  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .952$ ), a score of 1 to 49%

(HR, 0.60; 95% CI, 0.51–0.71;  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .635$ ), and a score of at least 50% (HR, 0.38; 95% CI, 0.31–0.47;  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .928$ ). The magnitude of PFS benefit was significantly different among subgroups of PD-L1 TPS ( $P < .001$ ).

- For patients in whom the PD-L1 TPS was less than 1%, the pooled HR for OS was 0.76 (95% CI, 0.64–0.91;  $P = .002$ ; heterogeneity,  $P = .378$ ), compared with the HR of 0.78 (95% CI, 0.51–1.19;  $P = .244$ ; heterogeneity,  $P = .050$ ) in those with a score of 1 to 49% and 0.57 (95% CI, 0.44–0.73,  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .487$ ) in those with a score of 50% or greater. The difference of OS benefit across PD-L1 subgroups obtained a near-significant trend ( $P = .057$ ).
- The response rate was the highest in patients with a PD-L1 TPS of at least 50% (RR, 1.95; 95% CI 1.34–2.82;  $P < .001$ ; heterogeneity,  $P = .093$ ). In the subgroup with a score between 1 and 49%, the pooled RR was 1.39 (95% CI 0.98–1.96;  $P = .062$ ; heterogeneity,  $P = .079$ ). In the subgroup with a score of less than 1%, the pooled RR was 1.54 (95% CI 1.16–2.05;  $P = .003$ ; heterogeneity,  $P = .064$ ). There was no significant interaction between treatment effect in terms of ORR and PD-L1 expression level ( $P = .232$ ).

- Adverse Events



**Fig. 4** Forest plot of risk ratios comparing treatment-related adverse events in patients who received IO-Chemotherapy vs Chemotherapy alone. The horizontal line crossing the dot represents the 95%CI of the pooled risk ratio in each subgroup-analysis. No. of trials refers to the number of trials included in each subgroup-analysis.  $I^2$  ( $P$ ) shows the heterogeneity in each subgroup meta-analysis. <sup>a</sup>Data provided in KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407 were all-cause adverse events, regardless of attribution to any treatment. CI, confidence interval; RR, risk ratio; AEs, adverse events; IO, Immuno-oncology

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy, compared with chemotherapy, significantly prolonged PFS and OS in first-line of treatment for advanced NSCLC, irrespective of PD-L1 expression level. Future studies are needed to explore reliable predictors of treatment efficacy and to determine which chemotherapeutic modality will improve patient's survival in combination with PD-1/PD-L1 inhibitor. Finally, the trade-off between benefits and risk of side effects as well as treatment costs should be considered in clinical practice.

### Kommentare zum Review

- Keine Ergebnisdarstellung für die einzelnen Arzneimittel.

---

**Khan M et al., 2018 [39].**

Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer A meta-analysis of randomized controlled trials.

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Peng TR und Wu TW, 2019 [61].** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

**Fragestellung**

to gather and analyze the available evidence (Evidence level I; Randomized Controlled Trials) comparing efficacy and safety of anti-programmed cell death-1 (PD1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) therapies and chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

**Methodik**

Population:

- Advanced non-small cell lung cancer.

Intervention/Komparator:

- comparing the anti-PD1/PD-L1 therapies with chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- until December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (n=3867)

### Qualität der Studien:

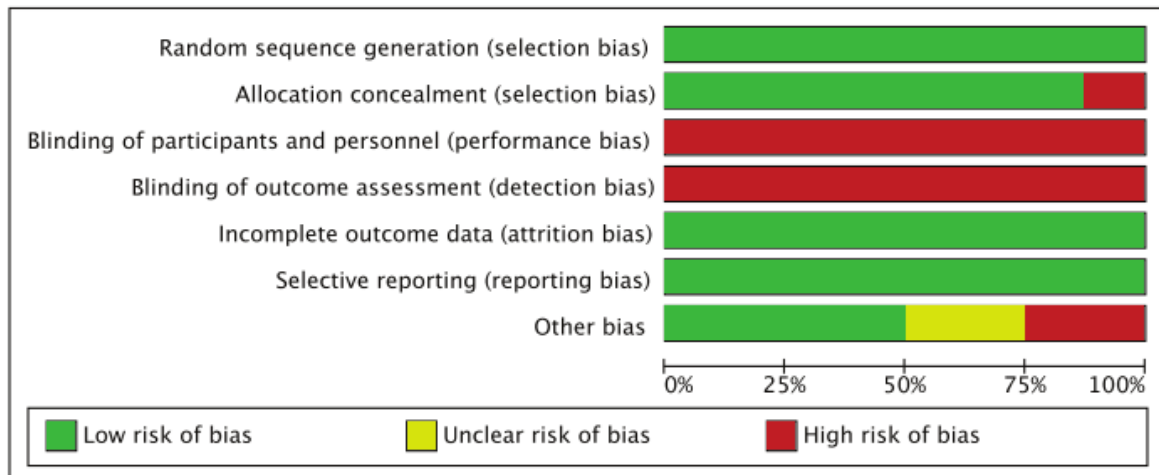


Figure 2. Risk of bias graph. +: low risk of bias; -: high risk of bias; ?: unclear risk of bias.

### Studienergebnisse:

- Anti-PD1/PD-L1 therapies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) resulted in better OS (HR 0.72 [95% confidence interval [CI] 0.63, 0.82; P<.00001]), PFS (HR 0.84 [95% CI 0.72, 0.97; P<.02]), and ORR (odds ratio [OR] 1.52 [95% CI 1.08, 2.14; P<.02]) in comparison to chemotherapy in advanced NSCLC.
- Improved safety was observed with anti-PD1/PD-L1 therapies (OR 0.31 [95%CI 0.26, 0.38; P<.00001]).
- Subgroup analysis: While ECOG PS 1, squamous cell type, current/former smoker, EGFRwild type, KRAS mutant, and absent CNS metastases subgroups were associated with better overall survival. Male sex, ECOG PS 1, never smoker, KRAS wild type and absent CNS metastases subgroups were associated with better PFS. Histology types showed no association to PFS while EGFR mutant as well as wild type was associated with significant PFS.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Anti-PD1/PD-L1 therapies represent better choice over chemotherapy in advance NSCLC. Immune response associated with PD1 pathway inhibition in NSCLC is more complex and could not be fully explained only by PD-L1 tumor expression and hence further investigations are warranted to identify more biomarkers. Proper selection of patients is recommended in order to derive full advantage of these agents. Further studies are needed to prove efficacy of these agents in first line treatment.

### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

---

### **Peng TR et al., 2017 [60].**

Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

## **Fragestellung**

The purpose of this study is to evaluate the efficacy and adverse effects of nivolumab and pembrolizumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) by meta-analysis.

## **Methodik**

### Population:

- advanced NSCLC after first-line chemotherapy

### Intervention:

- anti-PD-1 antibody

### Komparator:

- other

### Endpunkt:

- Objective response rate (ORR), overall survival (OS), and progression-free survival (PFS).

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, ASCO abstracts, clinicaltrial.gov. and Cochrane Databases: August 31, 2016, limited to the English language

### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

### Charakteristika der Population:

- A total of 2 studies compared nivolumab therapy versus docetaxel chemotherapy and 1 study compared pembrolizumab therapy versus docetaxel chemotherapy
- Borghaed, 2015: Stage IIIB or IV, recurrent non-squamous NSCLC after radiation therapy or surgical resection; Nivolumab: 2mg/kg; Docetaxel: 75mg/m<sup>2</sup> Q3W
- Brahmer, 2015: Stage IIIB or IV squamous-cell NSCLC who had disease recurrence after one prior platinum-containing regimen were eligible for participation in study. Nivolumab: 2mg/kg; Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> Q3W
- Herbst, 2016: Patients, with progression, after two or more cycle of platinum-doublet chemotherapy, PD-L1 expression on at least 1% tumor cells. Pembrolizumab: 2mg/kg, 10mg/kg; Docetaxel: 75mg/m<sup>2</sup> Q3W

## Qualität der Studien:

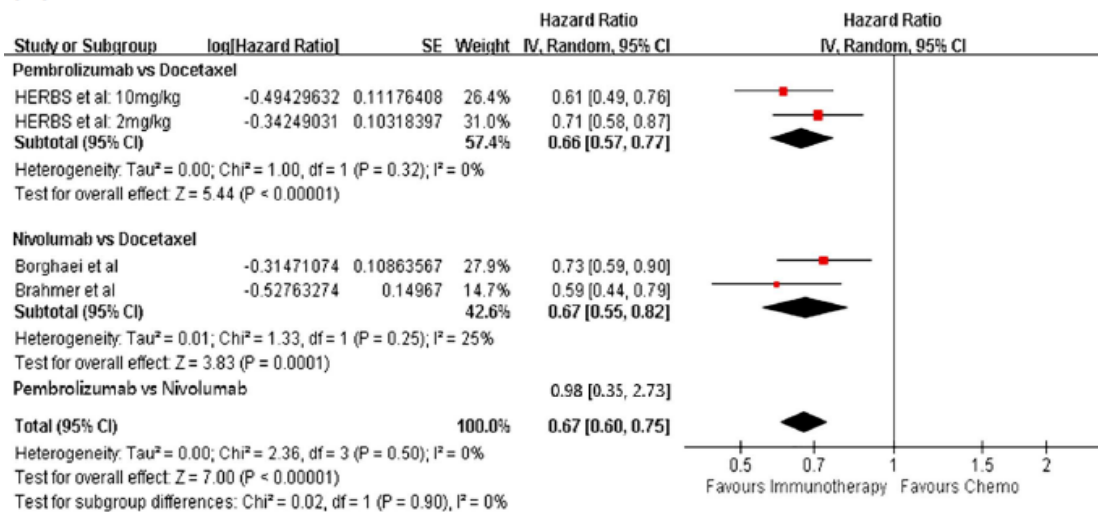
**Table 2**  
The quality assessment of three randomized controlled trials included.

Reference	Patients (N)	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias*
Herbs et al.	1034	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Borghaei et al.	582	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes
Brahmer et al.	272	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes

Note: \*Other bias refers to selective bias and measurement bias.

## Studienergebnisse:

### Overall survival



### Progression-free survival

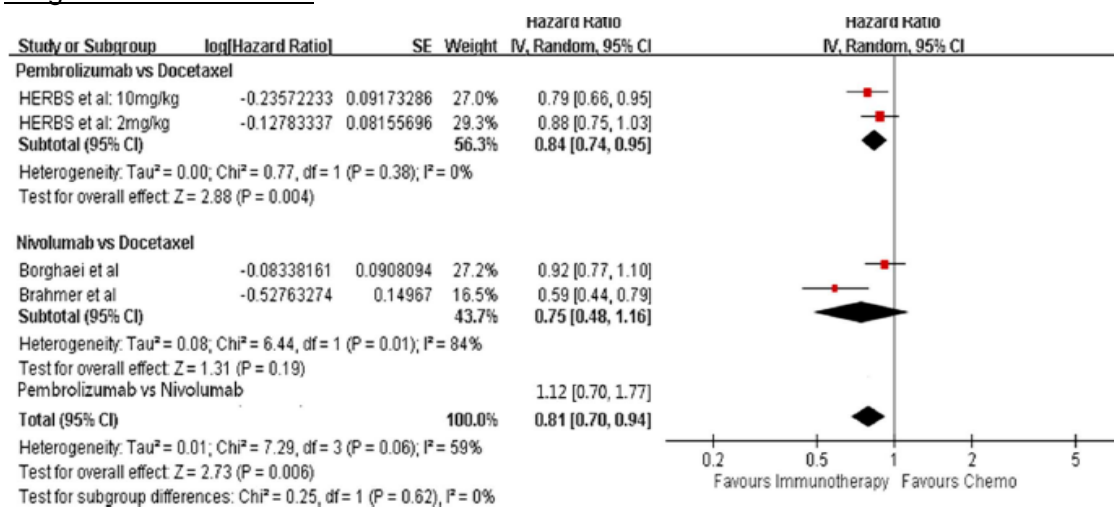


Fig. 3. Meta-analysis results of (A) OS and (B) PFS.

### Any grade AEs and grade 3/4/5 AEs

- The OR of adverse events of grades 3 or higher for immunotherapy versus docetaxel is 0.16 (95% CI, 0.08–0.34). The result shows that the rates of adverse events of grades 3 or higher in immunotherapy are lower than those of docetaxel.
- The indirect estimate of the OR of adverse events of grades 3 or higher, showed that pembrolizumab was more common than nivolumab (OR: 3.44, 95% CI, 1.87–6.32). But the rates of pneumonitis and hypothyroidism of any grade were occurred not significantly difference between two group (OR: 0.25, 95% CI, 0.03–1.74, OR: 1.46, 95% CI, 0.06–33.7, respectively)

### Referenzen

[8] J. Brahmer, K.L. Reckamp, P. Baas, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-smallcell lung cancer, N. Engl. J. Med. 373 (2015) 123–135.

[9] H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, N. Engl. J. Med. 373 (2015) 1627–1639.

[17] R.S. Herbst, P. Bass, D.W. Kim, et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KETNOTE-010): a randomized controlled trial, Lancet 387 (10027) (2016) 1540–1550.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, PD-1 inhibitors have a statistical superiority of survival and safety benefit over docetaxel in patients with advanced, previously treated squamous or nonsquamous-cell NSCLC. Pembrolizumab and nivolumab have demonstrated similar survival benefits in patients with advanced NSCLC after chemotherapy, whereas nivolumab may have an advantage for its lower chances of serious adverse events and economic superiority over pembrolizumab.

### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

---

### **Chen S, Hu B und Li H, 2018 [6].**

A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer

### **Fragestellung**

The purpose of this meta-analysis was to systematically evaluate the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced NSCLC.

### **Methodik**

#### Population:

- advanced NSCLC

#### Intervention:

- Nivolumab plus chemotherapy

#### Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, and SAE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases were searched up to June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs with 1,395 patients

Charakteristika der Population:

**Table I** The primary characteristics of the eligible studies in more detail

Study	Year	Trial name	Trial phase	Stage	Histology	PD-L1 tumor expression level	Study arm (N)	Comparative arm (N)
Brahmer et al <sup>15</sup>	2015	CheckMate 017	3	IIIb/IV	Squamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=135)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks (n=137)
Borghaei et al <sup>14</sup>	2015	CheckMate 057	3	IIIb/IV	Nonsquamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=292)	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks (n=290)
Carbone et al <sup>16</sup>	2017	CheckMate 026	3	IV or recurrent	Squamous and nonsquamous	≥1% and ≥5%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=271)	Investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy (n=270)

Qualität der Studien:

- All included studies were based on moderate- to high-quality evidence.

Studienergebnisse:

- PFS: nivolumab did not lead to PFS benefit (odds ratio [OR]: 0.88, 95% CI: 0.64–1.20, P=0.41) compared with chemotherapy
- OS: The pooled data showed that nivolumab plus chemotherapy did not improve OS (OR: 0.77, 95% CI: 0.57–1.03, P=0.08) over chemotherapy (random effects model because of high heterogeneity)
- ORR: Pooling ORR data did not improve efficacy for nivolumab (OR: 1.40, 95% CI: 0.66–2.96, P=0.39).
- SAE: Results showed much worse (grade 3–5 adverse events) SAEs in the nivolumab group than in the chemotherapy group (OR: 0.13, 95% CI: 0.09–0.17, P<0.00001)
- Subgroup Analysis:
  - patients with tumor PD-L1 expression levels ≥5% demonstrated that nivolumab therapy did not prolong PFS (OR: 0.84, 95% CI: 0.70–1.00, P=0.05) or OS (OR: 0.63, 95% CI: 0.34–1.15, P=0.13)

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, nivolumab monotherapy for patients with advanced NSCLC was generally well tolerated, with promising antitumor activity and a manageable safety profile. More RCTs with larger sample sizes are needed to detect relevant biomarkers that have sufficient sensitivity and

specificity to predict patient populations that would most benefit from nivolumab, in particular those patients with pretreated and advanced NSCLC.

#### *Kommentare zum Review*

- Die Interpretation der SAEs grad 3-4 zum Nachteil von Nivolumab ist nicht nachvollziehbar, da der OR Schätzer auf geringere SAEs in den Nivolumab Behandlungsgruppen hinweist.

---

#### **Chen J et al., 2016 [4].**

Efficacy of targeted agents in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

The efficacy of targeted agents (TAs) in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. We aimed to assess the efficacy of TAs in the treatment of advanced NSCLC in this setting.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients were pathologically confirmed of NSCLC and  $\geq 65$  years

##### Intervention/Komparator:

- Chemotherapies with or without TAs

##### Endpunkte:

- OS, PFS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library to June 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 4,093 elderly patients from 17 randomized controlled trials
- 14 trials were performed in first-line settings and three in second-line settings
- 13 trials were RCTs Phase III trials; three were randomized Phase II trials.

##### Qualität der Studien:

- The quality of each included study was roughly assessed according to Jadad scale, and six trials had Jadad score of 5, and eleven trials had Jadad score of 3.

### Studienergebnisse:

- The addition of TAs to chemotherapy significantly improved PFS (hazard ratio [HR] 0.85, 95% confidence interval [CI]: 0.75–0.96, P=0.01) when compared to chemotherapy alone.
- There was also a tendency to improve OS in the combination groups (n.s.).
- Subgroup analysis based on treatment line indicated that TAs plus chemotherapy as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced NSCLC significantly improved PFS (HR 0.80, 95% CI: 0.68–0.95, P=0.01) and OS (HR 0.91, 95% CI: 0.83–0.99, P=0.037)
- The use of TA-containing regimens as second-line therapy in these patients did not significantly improve PFS and OS in comparison with chemotherapy alone.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This is the first meta-analysis specifically assessing the efficacy of adding TAs to chemotherapy in elderly patients with advanced NSCLC. The results of our study suggest that the addition of TAs to first-line chemotherapy in elderly patients with NSCLC offers an improved PFS and OS, when compared to chemotherapy alone. With present available data from randomized clinical trials, we could not clearly set the role of TAs in the second-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC. Further studies are recommended to assess the efficacy of adding TAs to second-line chemotherapy for advanced NSCLC in this setting.

### *Kommentare zum Review*

- Only elderly patients included
- Which TA would be the best choice not studied

---

### **He X et al., 2015 [32].**

Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials.

### **Fragestellung**

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.

### **Methodik**

#### Population:

- advanced NSCLC

#### Intervention:

- docetaxel

#### Komparator:

- pemetrexed or vinca alkaloid

#### Endpunkte:

- overall response rate (ORR), median survival time, PFS, disease control rate, and toxicities

### Recherche/Suchzeitraum:

- bis 01/ 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scoring system

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 / 2080 (RCT, phase III)

#### Charakteristika der Population:

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

**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.

### Qualität der Studien:

- The Jadad score was used to assess the quality of the included trials. Overall, two trials scored 4, while the others scored 3.

### Studienergebnisse:

- 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 (HR 1.10, 95% CI: 0.76–1.59, P=0.62; HR 1.05, 95% CI: 0.88–1.24, P=0.60, respectively). Results were similar in the comparison of docetaxel with vinca alkaloid. OS for docetaxel versus vinca alkaloid as first-line treatment was not statistically different (HR 0.78, 95% CI: 0.56–1.08, P=0.14). In addition, there was also no difference in OS between docetaxel and vinca alkaloid as second-line treatment (HR 0.97, 95% CI: 0.80–1.18, P=0.78).
- PFS
  - HR results of PFS were offered by four clinical trials.<sup>20,22,24,25</sup> Similar to the result of OS, there was no significant difference in PFS between docetaxel and pemetrexed as both first-line and second-line treatment (HR 1.10, 95% CI: 0.81–1.49, P=0.54; HR 1.03,

95% CI: 0.86–1.23, P=0.74, respectively). 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). However, docetaxel was associated with no significant improvement in PFS compared with vinca alkaloid as second-line treatment (HR 1.00, 95% CI: 0.83–1.19, P=0.96).

- Toxicity:

**Table 2** Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and pemetrexed as first-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Pemetrexed	OR (95% CI)	P-value
<b>Hematologic events</b>				
Neutropenia	68/105	35/106	3.73 (2.11, 6.59)	<0.00001
Anemia	2/105	13/106	0.14 (0.03, 0.63)	0.01
Thrombocytopenia	3/105	10/106	0.28 (0.08, 1.06)	0.06
Leukopenia	42/105	17/106	3.49 (1.82, 6.68)	0.0002
Febrile neutropenia	9/105	0/106	20.97 (1.20, 365.10)	0.04
<b>Non-hematologic events</b>				
Diarrhea	4/105	1/106	4.16 (0.46, 37.84)	0.21
Nausea	1/105	1/106	1.01 (0.06, 16.36)	0.99
Vomiting	0/105	1/106	0.33 (0.01, 8.28)	0.50

**Table 3** Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and pemetrexed as second-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Pemetrexed	Heterogeneity		OR (95% CI)	P-value
			P-value	I <sup>2</sup>		
<b>Hematologic events</b>						
Neutropenia	137/351	20/340	0.24	29%	9.57 (5.08, 18.03)	<0.00001
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
<b>Non-hematologic events</b>						
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

**Table 4** Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and vinca alkaloid as first-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Vinca alkaloid	Heterogeneity		OR (95% CI)	P-value
			P-value	I <sup>2</sup>		
<b>Hematologic events</b>						
Neutropenia	165/305	171/306	0.0001	89%	0.67 (0.19, 2.32)	0.53
Anemia	18/305	44/306	0.97	0%	0.37 (0.20, 0.65)	0.0007
Thrombocytopenia	1/305	0/306	–	–	3.02 (0.12, 74.72)	0.50
Leukopenia	120/239	149/242	0.003	89%	0.71 (0.23, 2.22)	0.56
Febrile neutropenia	12/154	11/155	0.91	0%	1.14 (0.48, 2.71)	0.77
<b>Non-hematologic events</b>						
Diarrhea	19/305	3/306	0.83	0%	5.94 (1.88, 18.73)	0.002
Nausea	23/305	15/306	0.72	0%	1.59 (0.82, 3.10)	0.17
Vomiting	13/305	8/306	0.31	4%	1.64 (0.68, 3.97)	0.27

**Table 5** Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and vinca alkaloid as second-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Vinca alkaloid	OR (95% CI)	P-value
<b>Hematologic events</b>				
Neutropenia	82/277	90/274	0.86 (0.60, 1.23)	0.41
Anemia	8/277	20/274	0.38 (0.16, 0.87)	0.02
Thrombocytopenia	1/277	6/274	0.16 (0.02, 1.35)	0.09
Leukopenia	59/277	64/274	0.89 (0.59, 1.33)	0.56
Febrile neutropenia	13/277	9/274	1.45 (0.61, 3.45)	0.40
<b>Non-hematologic events</b>				
Diarrhea	5/277	2/274	2.50 (0.48, 13.00)	0.28
Nausea	3/277	4/274	0.74 (0.16, 3.33)	0.69
Vomiting	3/277	5/274	0.59 (0.14, 2.49)	0.47

### **Anmerkung/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.

### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

---

### **Xiao HQ et al., 2016 [73].**

Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis

### **Fragestellung**

To assess the efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) through a trial-level meta-analysis.

### **Methodik**

#### Population:

- chemotherapy-naïve advanced nonsquamous NSCLC patients

#### Intervention:

- pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy

#### Komparator:

- platinum plus other first-line chemotherapy

#### Endpunkte:

- ORR, PFS; OS

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2,551 patients with advanced nonsquamous NSCLC from 10 trials

## Charakteristika der Population:

**Table 1** Baseline characteristics of ten trials included for meta-analysis

Source	Country	Chemotherapy regimen	Patients enrolled	Median age (years)	Median OS (months)	Median PFS (months)	ORR (%)
Scagliotti et al <sup>8</sup>	Multicenter	Pemetrexed + cisplatin	618	NR	11.8	5.3	NR
		Gemcitabine + cisplatin	614	NR	10.4	4.7	NR
Gronberg et al <sup>10</sup>	Multicenter	Pemetrexed + carboplatin	162	64	7.8	NR	NR
		Gemcitabine + carboplatin	167	66	7.5	NR	NR
Rodrigues-Pereira et al <sup>20</sup>	Multicenter	Pemetrexed + carboplatin	106	60.1	14.9	5.8	36
		Docetaxel + carboplatin	105	58.9	14.7	6	NR
Kim et al <sup>4</sup>	Japan	Pemetrexed + carboplatin	49	63	24.3	7.9	51
Kawano et al <sup>15</sup>	Japan	Pemetrexed + cisplatin	50	60	22.2	4.3	44.00
Zhang et al <sup>21</sup>	People's Republic of China	Pemetrexed + platinum	105	54	16.69	NR	NR
		Gemcitabine + platinum	100	55	16.66	NR	NR
Belani et al <sup>16</sup>	USA	Pemetrexed + cisplatin	57	59	15.9	7.1	26
Kanazawa et al <sup>17</sup>	Japan	Pemetrexed + carboplatin	41	63	16.2	4.7	37
Yu et al <sup>18</sup>	People's Republic of China	Pemetrexed + platinum	59	54.9	20.8	7	28
Paz-Ares et al <sup>19</sup>	Multicenter	Pemetrexed + cisplatin	318	60	11.5	5.6	32.08

Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate; NR, not reported.

## Qualität der Studien:

- The quality of four RCTs was approximately assessed according to Jadad scale. Four of the included trials did not mention the blinding of allocation clearly in the randomization process and thus had Jadad scores of 3.

## Studienergebnisse:

- All of the four RCTs reported OS data. The pooled results demonstrated that PPC significantly improved OS in comparison with other platinum-based doublet chemotherapy treatments (0.86, 95% CI: 0.77–0.97,  $P=0.01$ ) using a fixed-effects model ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.65$ ).

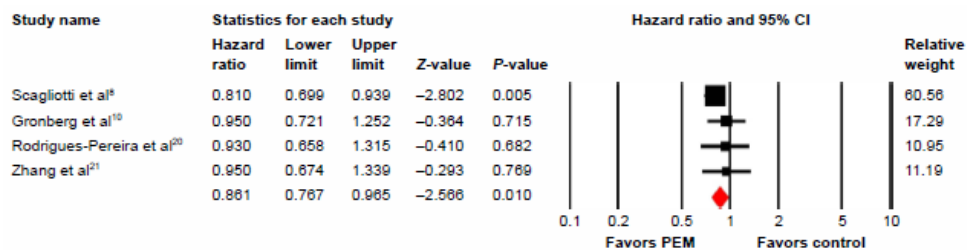


Abbildung 1: Fixed-effects model of HR (95% CI) of OS associated with PEM plus platinum versus other platinum-based chemotherapy.

- Two of four RCTs reported PFS data. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that PPC tends to improve PFS by giving HR 0.90(not significant), compared with other platinum-based doublet chemotherapy in advanced nonsquamous NSCLC patients. There was no significant heterogeneity between trials ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.95$ ), and the pooled HR for PFS was performed by using fixed-effects model.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

- In conclusion, pemetrexed plus platinum doublet regimen is an efficacious treatment for advanced nonsquamous NSCLC patients. Our findings support the use of pemetrexed plus platinum doublet regimens as first-line treatment in advanced nonsquamous NSCLC patients because of its potential survival benefits. Further investigation of this regimen as first-line treatment in nonsquamous NSCLC patients is still warranted.

## Kommentare zum Review

- In den SR wurden auch Beobachtungsstudien eingeschlossen. Daher wurden ausschließlich die Ergebnisse der RCTs extrahiert.

---

### **Zhang N et al., 2018 [75].**

Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.

#### **Fragestellung**

to investigate the efficacy of third-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)

#### **Methodik**

##### Population:

- NSCLC patients

##### Intervention:

- patients received second or later-line therapy; and available survival data regarding thirdline treatment in advanced NSCLC patients (siehe Details im Ergebnisteil)

##### Endpunkte:

- OS, PFS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane library (up to May 30, 2017)

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / Jadad scale

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 randomized controlled trials for analysis
- Five randomized trials compared erlotinib-based doublet versus erlotinib as third-line therapy in advanced NSCLC while the remaining trials investigated single targeted agent versus docetaxel/placebo as third-line therapy for advanced NSCLC.
- A total of 1.958 patients received third-line therapy

##### Qualität der Studien:

- Jadad Scale: six of the eleven randomized controlled trials were double-blind placebo controlled trials, thus had Jadad score of 5. Another seven trials were an open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3.
- Risk of bias: All of the included studies (100%) described random sequence generation. five studies (45%) described adequate allocation concealment. Seven studies (63.6%) described blinding of participants and personnel. Four studies had high risk of bias about blinding of participants and personnel because these four studies were open label trial. Nine studies had a low risk of incomplete outcome data. Although some researches had dropout, the effect

of intervention was not affected due to the small scale of dropout. Ten studies had low risk of selectively reporting results.

#### Studienergebnisse:

- Single agent therapy as third-line therapy
  - Three trials reported PFS data of single agent third therapy in NSCLC patients. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that the single agent third therapy in advanced NSCLC patients did not significantly improved PFS, in comparison with docetaxel/placebo. There was significant heterogeneity between trials ( $I^2 = 92.0\%$ ,  $p < 0.001$ ), and the pooled HR for PFS was performed by using random-effects model.
  - Six trials reported OS data of single targeted agent as third-line therapy in this patient population. The pooled hazard ratio for OS showed that the use of single targeted agent as third therapy did not significantly improved OS, in comparison with docetaxel/placebo.
  - Sub-group analysis according to controlled therapy showed that the use of single targeted agent as third therapy did not significantly improved OS in comparison with docetaxel.
- Erlotinib-based combination as third therapy
  - Four included trials comparing erlotinib-based doublet versus erlotinib alone as third-line therapy reported survival data.
  - The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that erlotinib-based doublet combination therapy in heavily treated NSCLC patients did not significantly improved PFS and when compared to erlotinib alone.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, this is the first-meta-analysis specifically assessing the efficacy of third-line therapy in the treatment of advanced NSCLC patients. The results of our study suggest that the efficacy of single novel targeted agent is comparable to that of docetaxel alone in terms of PFS and OS for heavily pretreated NSCLC patients. In addition, no survival benefits are obtained from erlotinib-based doublet therapy, thus single agent erlotinib could be recommended as third-line treatment for unselected advanced NSCLC patients. Further studies are recommended to specifically investigate the efficacy and toxicities of third-line therapy in the treatment of advanced NSCLC patients.

#### *Kommentare zum Review*

- None of the included trials report the toxicities of third-line therapy in heavily pretreated NSCLC patients
- Different targeted agents, including EGFR-TKIs and immune check point inhibitors, are included for analysis in the present study

---

#### **Wang S et al., 2015 [71].**

Are VEGFR-TKIs effective or safe for patients with advanced non-small cell lung cancer?

#### **Fragestellung**

The overall efficacy and safety of VEGFR-TKIs are undetermined. In this study, we performed a pooled analysis of currently published RCTs to summarize the up to-date evidence.

## **Methodik**

### Population:

- Advanced NSCLC

### Intervention:

- VEGFR-TKIs

### Komparator:

- non-VEGFR-TKIs

### Endpunkte:

- Primary endpoint: PFS
- Secondary endpoints: OS, ORR, DCR and AEs

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Library databases as well as Web of science, Meeting abstracts on 5 December 2014

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

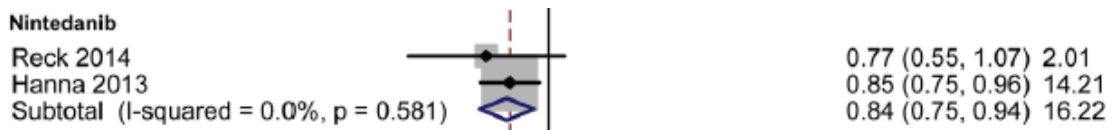
- 23 RCTs with 12,520 patients
- 3 were on cediranib; 1 on motesanib; 2 on Nintedanib; 1 on pazopanib; 4 on sorafenib ; 3 on sunitinib and 9 on vandetanib
- Nur Nintedanib als Komparator in Deutschland zugelassen
  - 17. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY4, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:143-155.
  - 18. Nasser H, Hanna RK, Richard N, Sullivan, Osvaldo Rudy Aren, Myung-Ju Ahn, Beatrice Tiangco, Zanete Zvirbule, Carlos H. Barrios, Ahmet Demirkazik, Birgit Gaschler-Markefski, Isabelle Voccia, et al. A multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 31, 2013 (suppl; abstr 8034).

### Qualität der Studien:

- Reck [17] Jadad Score: 5
- Hanna [18] Jadad Score: 4

### Studienergebnisse:

- Subgroups analyses were performed based on the individual VEGFR-TKI
  - PFS: 2 Studies statistically significant improvement was favouring Nintedanib



- OS, PFS, DCR: no significant benefit with Nintedanib
- AE: no subgroup analysis performed for the individual VEGFR-TKI

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, this study provides proof of principle that VEGFR-TKIs have an advantage in terms of PFS, ORR and DCR, compared with control therapies. However, advanced NSCLC patients treated with VEGFR-TKIs have high risks of AEs. Thus, the monitoring AEs during VEGFR-TKIs therapy is recommended. The risk and benefit of VEGFR-TKIs must be evaluated carefully to select patients who utmost benefit from VEGFR-TKIs treatment.

### *Kommentare zum Review*

- Es wurden ausschließlich die Ergebnisse für Nintedanib dargestellt, da dies der einzige in Deutschland zugelassene Komparator ist.

### **Zhong et al., 2015 [79].**

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.

### **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.

### **Methodik**

#### Population:

- patients diagnosed pathologically with NSCLC and treated previously

#### Intervention:

- single-agent pemetrexed

#### Komparator:

- pemetrexed-based doublet therapy

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

- bis 03/ 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias; Jadad Score

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10/ 2519 (randomized Phase II and III RCTs)

#### Qualität der Studien:

- three trials scored 5, two scored 4, four scored 3, and one scored 2.

#### Studienergebnisse:

- OS and PFS
  - The pooled HR for OS revealed that there were no significant differences between pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.
  - In addition, no significant interstudy heterogeneity was found.
  - 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<sup>2</sup>=47.5%).
- Safety
  - There were significantly higher incidences of grade 3–4 neutropenia and thrombocytopenia in the pemetrexed-based doublet arm compared with the single-agent pemetrexed arm. However, there were no significant differences in the incidence of grade 3–4 anemia, fatigue, or leukopenia between groups. Except for the grade 3–4 anemia and leukopenia, no significant interstudy heterogeneity was observed.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, the treatment of advanced NSCLC patients using pemetrexed-based doublet therapy improved PFS and ORR, but not OS, and it also increased toxicity. Thus, the use of pemetrexed-based combination chemotherapy as second-line treatment for NSCLC patients should be considered carefully. Additional RCTs with larger samples are warranted to confirm these findings. The effectiveness of other chemotherapy drugs in combination with pemetrexed needs to be evaluated for the treatment of NSCLC.

#### *Kommentare zum Review*

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) oder EGFR Status.

## 3.4 Leitlinien

---

### National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [56].

Lung cancer: diagnosis and management

- This guideline replaces CG121.
- This guideline is the basis of QS17.

Siehe auch: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [54]; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [53]; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [58]; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [55]; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [57].

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17).

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- NICE initially produced guidance on the diagnosis and treatment of lung cancer in February 2005, which was substantially updated and replaced in 2011 and has since been partially updated in March 2019. However pleural interventions were not included in either update, and so the recommendations below on pleural effusion date back to development of the original guideline in February 2005.
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018.

##### LoE

- trifft nicht zu (sieh sonstige methodische Hinweise)

##### GoR

- To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

### Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

The guideline committee discussed the review questions and the need for clinical guidance in this area [note: systemic anti-cancer therapy] and agreed that instead of updating the chemotherapy for NSCLC recommendations (2005 recommendations 1.4.40 – 1.4.43) the guideline update should develop an algorithm outlining the treatment pathway for systemic anti-cancer therapy treatments. This algorithm would provide a clear overview and contextualisation of systemic anti-cancer therapy treatments.

In March 2019, we reviewed the evidence and made new recommendations on:

- intrathoracic lymph node assessment
- brain imaging for people with non-small-cell lung cancer
- radical radiotherapy (including stereotactic ablative radiotherapy [SABR]) for people with non-small-cell lung cancer
- chemoradiotherapy and surgery for people with stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer
- thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation for people with small-cell lung cancer

We checked this guideline in June 2019. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

### Updates-Kennzeichnung:

- These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].
- Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

## **Empfehlungen**

### **Combination treatment for non-small-cell lung cancer**

1.4.32 Consider chemoradiotherapy for people with stage II or III NSCLC that are not suitable for or decline surgery. Balance potential benefit in survival with the risk of additional toxicities. [2011]

1.4.33 Ensure that all people for whom multimodality treatment is potentially suitable (surgery, radiotherapy and chemotherapy in any combination) are assessed by a thoracic oncologist and by a thoracic surgeon. [2011]

1.4.34 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]

1.4.35 Consider postoperative chemotherapy for people with good performance status (WHO 0 or 1) and T2b–4, N0, M0 NSCLC with tumours greater than 4 cm in diameter. [2011]

1.4.36 Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [2011]

1.4.37 For people with stage I–II NSCLC that are suitable for surgery, do not offer neoadjuvant treatment outside a clinical trial. [2011, amended 2019]

1.4.38 Ensure eligible people have the benefit of detailed discussion of the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. [2011]

1.4.39 Treat Pancoast tumours in the same way as other types of NSCLC. Offer multimodality therapy according to resectability, stage of the tumour and performance status of the person. [2011]

1.4.40 For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery. [2019]

1.4.41 Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that: chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival. [2019]

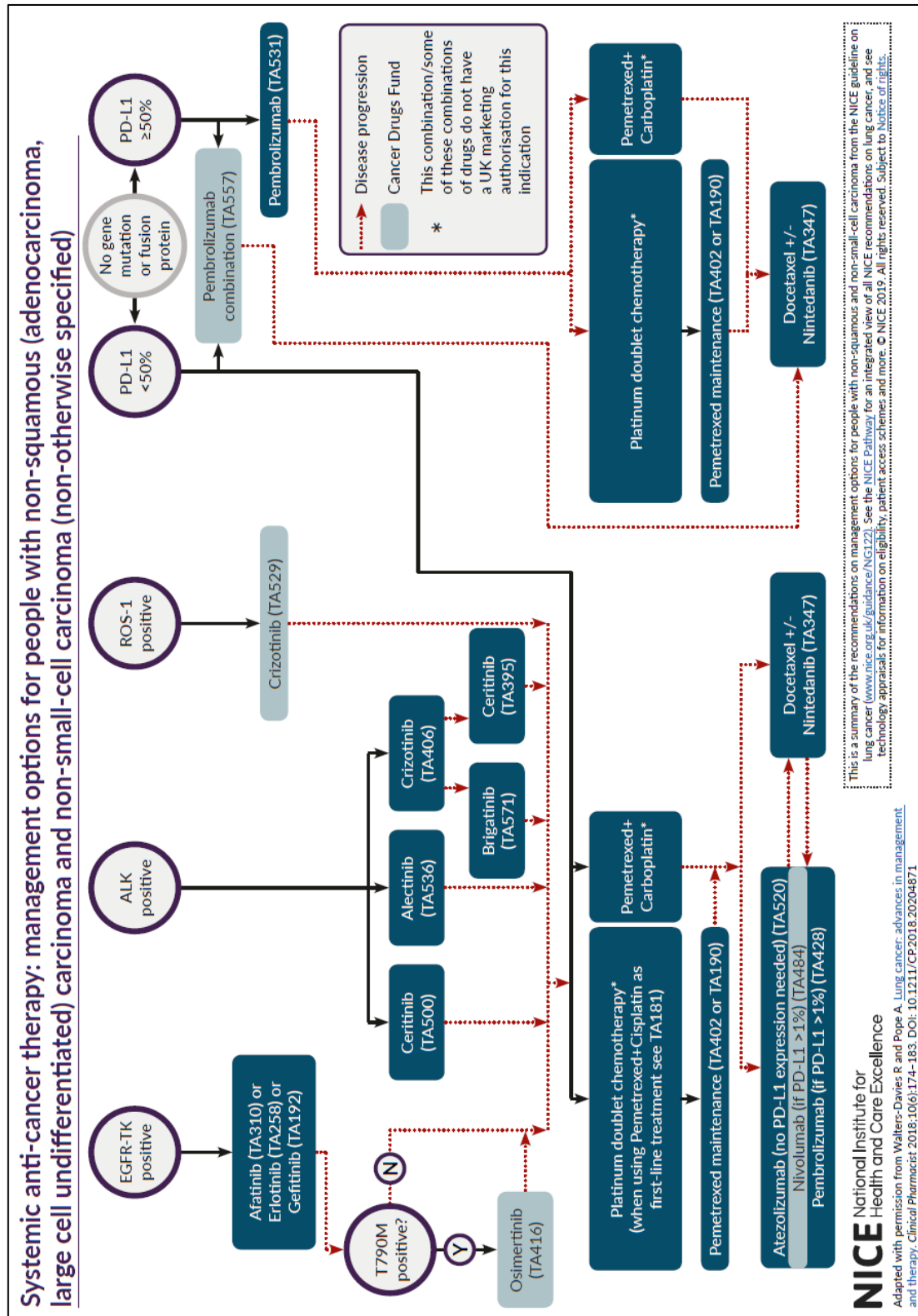
1.4.42 For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy. [2019]

1.4.43 Multidisciplinary teams that provide chemoradiotherapy with surgery should have expertise in the combined therapy and in all of the individual components. [2019]

1.4.44 Centres performing lung resections for lung cancer should validate their data for the Lung Cancer Clinical Outcomes publication and the National Lung Cancer Audit. [2019]

## Non-Squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV

### Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer (non-squamous)



## ALK gene rearrangement

1.4.46 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the anaplastic lymphoma kinase-positive gene rearrangement:

- for first-line systemic treatment, see the NICE technology appraisal guidance on [crizotinib](#), [ceritinib](#) and [alectinib](#)
- on progression after first-line crizotinib, see the NICE technology appraisal guidance on [ceritinib](#) and [brigatinib](#) for second-line treatment
- on progression, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy<sup>[5]</sup>
- if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on [pemetrexed maintenance after pemetrexed](#) and [pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy](#)
- on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on [atezolizumab](#), [nivolumab](#), [pembrolizumab](#) and [nintedanib with docetaxel](#) or offer docetaxel monotherapy. [2019]

## PDL1≥50% and no gene mutation or fusion protein

1.4.47 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at 50% or above and who have no gene mutation or fusion protein:

- for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on [pembrolizumab](#) and [pembrolizumab combination](#)
- on progression after pembrolizumab, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy<sup>[5]</sup>
- if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on [pemetrexed maintenance after pemetrexed](#) and [pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy](#)
- on progression after first-line chemotherapy or pembrolizumab combination, see the NICE technology appraisal guidance on [nintedanib with docetaxel](#) or offer docetaxel monotherapy. [2019]

## ROS1 positive

1.4.48 For guidance on treatment for stage IIIB and IV ROS1-positive non-squamous NSCLC:

- for initial treatment, see the NICE technology appraisal guidance on [crizotinib](#)
- on progression offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy<sup>[5]</sup>
- if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on [pemetrexed maintenance after pemetrexed](#) and [pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy](#)
- on progression after first-line chemotherapy see the NICE technology appraisal guidance on [atezolizumab](#), [nivolumab](#), [pembrolizumab](#) and [nintedanib with docetaxel](#) or offer docetaxel monotherapy. [2019]

## No gene mutation or fusion protein and PD-L1<50%

1.4.49 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people who do not have a gene mutation, fusion protein or biomarker:

- see the NICE technology appraisal guidance on [pembrolizumab combination](#) and pemetrexed with cisplatin or offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy<sup>[5]</sup>
- if people do not immediately progress after chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on [pemetrexed maintenance after pemetrexed](#) and [pemetrexed maintenance after other platinum doublet chemotherapy](#)
- on progression after first-line chemotherapy see the NICE technology appraisal guidance on [atezolizumab](#), [nivolumab](#), [pembrolizumab](#) and [nintedanib with docetaxel](#) or offer docetaxel monotherapy
- on progression after pembrolizumab combination, see the NICE technology appraisal guidance on [nintedanib with docetaxel](#) or offer docetaxel monotherapy. [2019]

---

### Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [45].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (AWMF-Registernr. 020-007)

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [44].

## **Fragestellung**

Von der Steuergruppe wurden für die Aktualisierung der Leitlinie die folgenden Themen priorisiert:

- ...
- Therapie des NSCLC im Stadium IV
- ...

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Originalversion von 2010

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- 1. Aktualisierung für den Zeitraum 2013-2018

### LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

### GoR

- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/O, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

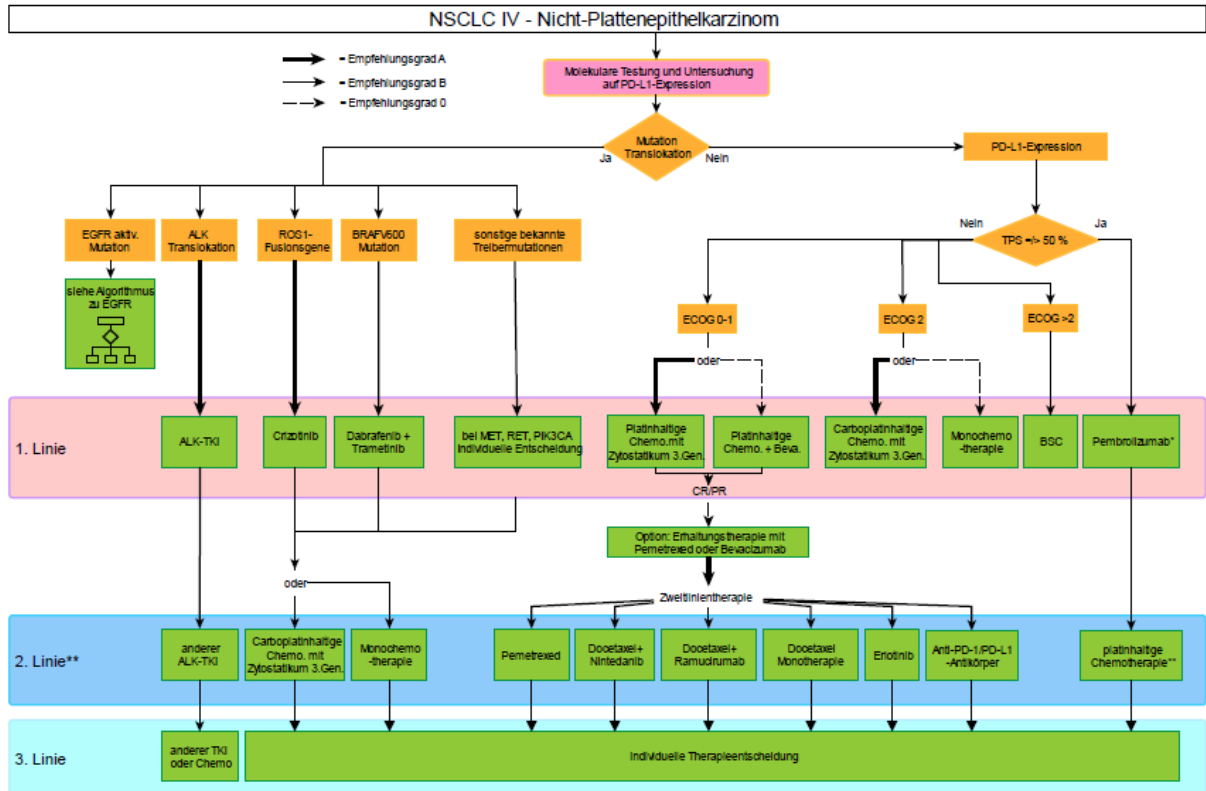
### Sonstige methodische Hinweise (Zitat aus dem Leitlinienreport):

Unter dem Stichwort „Personalisierte Therapie“ oder „Stratifizierende Therapie“ hatten sich die Prinzipien insbesondere der Chemotherapie im metastasierten Stadium tiefgreifend geändert. Dieses galt in 2013 insbesondere für die Erstlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EGFR-Mutation sowie für die Zweitlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EML4-ALK-Translokation. Ein weiterer Aspekt der Chemotherapie im metastasierten Stadium des NSCLC mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen war die sog. Erhaltungskemotherapie: nach Abschluss der Erstlinienchemotherapie kann durch die sich sofort anschließende Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib oder dem Zytostatikum Pemetrexed eine Verlängerung des Progressionfreien Überlebens (PSF) – allerdings nicht der Gesamtüberlebenszeit – erreicht werden.

Im Zuge des Aktualisierungsprozesses wurde weitere neue Arzneimittel für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen. Dies machte weitere Diskussionen der Therapieempfehlungen notwendig.

## Empfehlungen

### Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Platteneithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)



Legende:  
 \* Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien einer Erstlinien-Chemotherapie  
 \*\* Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist.  
 Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglichen Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.  
 BSC Best Supportiv Care  
 CR komplette Remission  
 PR partielle Remission

### Therapie bei sonstigen Treiber Mutationen beim NSCLC

- Neben den aktivierenden EGFR-Mutationen, ALK- sowie ROS1-Fusionen und und BRAF V600-Mutationen gibt es weitere zielgerichtet behandelbare Treiber Mutationen beim NSCLC. Die Evidenz ist hier jedoch noch nicht ausreichend, um Empfehlungen für eine Erstlinienbehandlung auszusprechen. Für einen Teil dieser Treiber Mutationen zeigen Ergebnisse aus frühen klinischen Studien (Phase I und II) im Vergleich zur Rezidivchemotherapie bessere Ergebnisse für die Ansprechrate, das PFS und das Toxizitätsprofil.

8.108.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF V600 Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z.B. für BRAF-V600 Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und RET-Fusionen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der molekularen Pathologie soll dadurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inkl. Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.	
Konsensstärke: 92 %		

#### Hintergrund

High-level **MET-Amplifikationen oder aktivierende Mutationen im Exon 14 des MET-Gens** wurden ebenfalls als Treibermutationen beschrieben. Sie kommen in ca. 2-4 % der Adenokarzinome und ca. 1-2 % der Plattenepithelkarzinome der Lunge vor [888]. Verschiedene MET-Inhibitoren werden in klinischen Studien evaluiert. Bei Behandlung von Patienten mit MET-Amplifikation mit dem ALK/ROS/MET Inhibitor Crizotinib wurde in der Zwischenanalyse einer Phase-II-Studie Ansprechen in Abhängigkeit von der Höhe der MET-Amplifikation gezeigt (high-level MET Amplifikation: ORR 50% (3/6) (NCT00585195, [889]). Die Endergebnisse dieser Studie stehen noch aus. Laufende Studien evaluieren zahlreiche MET-Inhibitoren in dieser NSCLC-Subgruppe.

888. Schildhaus, H.U., et al., MET amplification status in therapy-naive adeno- and squamous cell carcinomas of the lung. Clin Cancer Res, 2015. 21(4): p. 907-15.

889. Camidge, D.R., et al., Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology, 2014. 32(15\_suppl): p. 8001-8001.

#### Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50$ %

8.6.2.1. Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50$ %		
8.66.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Therapie-naiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50$ % der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [773]	
Konsensstärke:		

8.6.2.2. Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 0-1		
<b>8.67.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Literatur: [774-783]	
	Konsensstärke: 100 %	
<b>8.68.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	In der Erstlinienchemotherapie sollen 4-6 Zyklen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Literatur : [784][660][659]	
	Konsensstärke: 80%	
<b>8.69.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [770, 787-791]	
	Konsensstärke: 96 %	

**Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 2**

8.71.	Evidenzbasiertes Statement	2018
Level of Evidence <b>1a</b>	Auch beim NSCLC ECOG 2 sind die Therapieziele der palliativen (nicht kurativen) Therapie (ohne therapierbare Mutationen/Translokationen) Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumoransprechen und Überlebensverlängerung). Diese Therapieziele können mit einer palliativen Chemotherapie, zusätzlich zu best supportive care erreicht werden.	
	Quellen :[804, 805]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.72.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z.B. Carbo/Pacli oder Carbo/Pem angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen : [804]	
	Konsensstärke: 100 %	
8.73.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

## Zweitlinientherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Mutationsnachweis

8.85.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Treibermutation und bei nachgewiesener PDL1-Positivität sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit einem PD1-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [842, 843]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.86.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten (ECOG 0-1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL1 -Negativität soll eine 2. Linientherapie angeboten werden.  Therapieoption sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docetaxel-Nintedanib,</li> <li>- Docetaxel-Ramucirumab,</li> <li>- Pemetrexed,</li> <li>- Docetaxel,</li> <li>- Erlotinib</li> <li>- Nivolumab.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [835-838, 841-845]	
	Konsensstärke: 88 %	

8.87.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL-1-Negativität sollten in die Entscheidung der Positionierung der Therapie in die Zweit- oder Drittlinie klinische Faktoren wie Rezidivzeitpunkt, Raucherstatus, Tumordynamik, Mutationsstatus, Komorbiditäten, und die Verträglichkeit der Erstlinientherapie einbezogen werden.	
	Konsensstärke: 100%	

8.88.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden.  Therapieoptionen sind: - Docetaxel - Pemetrexed - Docetaxel mit Ramucirumab/Nintedanib - Erlotinib.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [835-838, 841, 844, 845]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.89.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [842, 843]	
	Konsensstärke: 93 %	

### Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation oder weiteren bekannten Treibermutationen (ECOG 0-4)

8.100.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [849, 871]	
	Konsensstärke: 100 %	

### Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

8.101.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [875]	
	Konsensstärke: 100 %	

### Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.102.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [876]	
	Konsensstärke: 85 %	

### Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib

8.103.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt.  Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren.	
	Konsensstärke: 100 %	

### **Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)**

8.105.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [880]	
	Konsensstärke: 100 %	

### Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

8.106.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei Progress unter Therapie mit Crizotinib und fehlender Möglichkeit des Einschusses in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor sollte, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, entweder mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie oder einer Monotherapie angeboten werden (siehe Kapitel Chemotherapie).	
	Konsensstärke: 100 %	

### **Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation**

8.107.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [880]	
	Konsensstärke: 100 %	

### Systemtherapie (Drittlinie und ggf. weitere)

8.109.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten in adäquatem Allgemeinzustand (ECOG 0-2), die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, sollte eine Drittlinientherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	
8.110.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	2018
<b>EK</b>	Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) und mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation zur Symptomkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

---

### Department of Health, 2017 [52].

National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG), National Clinical Guideline No. 16

Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Clinical question 2.6.4: In patients with advanced/stage IV NSCLC what is the effectiveness of **first-line therapy** and is there any evidence that particular regimens or drugs are more effective or less toxic than others?

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (ohne Patientenvertretung);
- Standardisierter Umgang mit Interessenkonflikten beschrieben aber nicht offengelegt und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse nicht erwähnt und externes Begutachtungsverfahren (Patientinnen und Patienten, Interessenvertretungen, internationale Fachleute) dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature was updated prior to publication, made a complete review and rewrite of the medical oncology section in July 2016 necessary

LoE/GoR

- SIGN grading system 1999-2012
- 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+.

**Empfehlungen**

**Clinical question 2.6.4: In patients with advanced/stage IV NSCLC what is the effectiveness of first-line chemotherapy and is there any evidence that particular regimens or drugs are more effective or less toxic than others?**

Effectiveness of first-line targeted therapy

A Cochrane review (Greenhalgh et al., 2016) and a phase III trial (Solomon et al., 2014) addressed the effectiveness of first-line targeted therapy in patients with advanced NSCLC. The Guideline Development Group highlighted this as a rapidly evolving area of research.

<b>Recommendation 2.6.4.1</b>	<b>Grade</b>
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> In patients with a good performance status (PS) (i.e. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV 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).	<b>A</b>
<b>Recommendation 2.6.4.2</b>	<b>Grade</b>
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> In patients with stage IV NSCLC and a good performance status, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is <b>not</b> recommended because it provides no survival benefit and may be harmful.	<b>A</b>
<b>Recommendation 2.6.4.3</b>	<b>Grade</b>
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by histological type of NSCLC.	<b>B</b>
<b>Recommendation 2.6.4.4</b>	<b>Grade</b>
<b>Effectiveness of first-line cytotoxic chemotherapy</b> Bevacizumab plus platinum-based chemotherapy may be considered an option in carefully selected patients with advanced NSCLC. Risks and benefits should be discussed with patients before decision making.	<b>B</b>

<b>Recommendation 2.6.4.6</b>	<b>Grade</b>	<b>Resource implication:</b>
<b>Effectiveness of first-line targeted therapy</b> Crizotinib should be considered as first-line therapy in patients with ALK positive NSCLC tumours.	<b>B</b>	Crizotinib is licensed for this indication in the Republic of Ireland but is not currently reimbursed. The HSE reimbursement application is expected to be submitted in 2017.
<b>Good practice point</b> Ensure patients are offered participation in a clinical trial when available and appropriate.		
<b>Good practice point</b> Patients should be referred for assessment by the palliative care service.		

**Hanna N et al., 2017 [31].**

Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Update

Siehe auch: Masters GA et al., 2015 [51].

**Fragestellung**

For patients with stage IV NSCLC in certain histologic or molecular subgroups (including EGFR, EGFR-positive T790M, ALK, ROS1, PD-L1/PD-1), what is the most effective first-line therapy? What is the most effective second-line therapy? Is there a role for third-line or later therapy?

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2015 (Masters GA, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update)

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- February 2014 to December 2016

LoE

Rating	Definition
<b>High</b>	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 the magnitude or direction of this net effect.
<b>Intermediate</b>	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 of the net effect.

<b>Low</b>	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect.
<b>Insufficient</b>	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 on the topic until better evidence is available.

GoR

<b>Type of Recommendation</b>	<b>Definition</b>
<b>Evidence-based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal Consensus</b>	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 summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
<b>Informal Consensus</b>	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 of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”).
<b>No Recommendation</b>	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 agreement needed for a recommendation.

## First-Line Treatment for Patients

### **Recommendations**

#### First-Line Treatment for Patients

- Patients with non-squamous cell carcinoma without a tumor *EGFR*-sensitizing mutation or *ALK* or *ROS1* gene rearrangement and with a performance status (PS) of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):
    - With high PD-L1 expression (tumor proportion score [TPS]  $\geq$  50%) and no contraindications, single-agent pembrolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
    - With low PD-L1 expression (TPS < 50%), a variety of combination cytotoxic chemotherapies (with or without bevacizumab if patients are receiving carboplatin and paclitaxel) are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non-platinum based [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]).
    - There is insufficient evidence to recommend bevacizumab in combination with pemetrexed plus carboplatin.
    - Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, or immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.
    - With PS of 2, combination or single-agent therapy or palliative care alone may be used (chemotherapy [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]; palliative care [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong]).
  - Patients with squamous cell carcinoma without a tumor *EGFR*-sensitizing mutation or *ALK* or *ROS1* gene rearrangement and with a PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):
    - With high PD-L1 expression (TPS  $\geq$  50%) and no contraindications, single-agent pembrolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
    - With low PD-L1 expression (TPS < 50%), a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non-platinum based [Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak]).
    - Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, or immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.
- With PS of 2, combination or single-agent therapy 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 squamous NSCLC treated with cisplatin and gemcitabine, the Panel neither recommends for nor recommends against the addition of necitumumab to chemotherapy.
- With *ALK* gene rearrangements, crizotinib is recommended (Evidence quality: strong; Strength of recommendation: high).
  - With *ROS1* rearrangement, crizotinib is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

## Second-Line Treatment for Patients

### Second-Line Treatment for Patients

- Without a tumor *EGFR*-sensitizing mutation or *ALK* or *ROS1* gene rearrangement and with PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):
  - In patients with high PD-L1 expression (TPS  $\geq$  1%) and no contraindications who received first-line chemotherapy and have not received prior immune therapy, single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
  - In patients with negative or unknown tumor PD-L1 expression (TPS < 1%) and no contraindications who received first-line chemotherapy, nivolumab, or atezolizumab, a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
  - Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, and immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.
  - In patients who received an immune checkpoint inhibitor as first-line therapy, a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non-platinum based [Informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong]).
  - In patients with contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy after first-line chemotherapy, docetaxel is recommended (Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
  - In patients with non-squamous cell carcinoma who have not previously received pemetrexed, pemetrexed is recommended (Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

- With *ROS1* rearrangement:
  - In patients who have not received prior crizotinib, crizotinib is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
  - In patients who have received prior crizotinib, platinum-based therapy in the second line with or without bevacizumab is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).
- With *BRAF* mutations:
  - In patients without prior immune checkpoint therapy and high PD-L1 expression (TPS > 1%), atezolizumab, nivolumab, or pembrolizumab is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).

- In patients who have received prior immune checkpoint therapy, dabrafenib alone or in combination with trametinib in third line is an option (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

### Third-Line Treatment for Patients

- In patients without a tumor *EGFR*-sensitizing mutation or *ALK* or *ROS1* gene rearrangement and with non-squamous cell carcinoma and PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2), who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint therapy, single-agent pemetrexed or docetaxel are options (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

- In patients with tumor *EGFR*-sensitizing mutation(s) who have received at least one first-line *EGFR*-TKI and prior platinum-based chemotherapy, there are insufficient data to recommend immunotherapy in preference to chemotherapy (pemetrexed or docetaxel [Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak]).

### Fourth-Line Treatment for Patients

- Patients and clinicians should consider and discuss experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care.

### Note

For all recommendations, benefits outweigh harms. The type of recommendation is evidence based, except where otherwise noted.

**Ellis PM et al., 2016 [9].**

*Cancer Care Ontario (CCO)*

Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer

### Fragestellung

Clinical Question A5: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with *ALK* gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

### Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2010 (Originalversion von 2009), "guideline based on content from the ASCO" (siehe oben)

- Gremium aus Onkologie, Radiologie, Chirurgie (ohne Patientenvertretung);
- Interessenkonflikte dargelegt und finanzielle Unabhängigkeit nicht erklärt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Ableitung der Empfehlung und Konsensusprozesse nicht beschrieben und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 1996 Present (February 16, 2016)

LoE

- nach Cochrane Risk of Bias Tool (low, high, unclear ...)

GoR

- nach ASCO (siehe oben) durch Formulierung abgebildet

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- für den Adaptationsprozess der ASCO-LL fehlt die systematische Suche und Auswahl von Quelleitlinien, eine Bewertung mit AGREE liegt vor: „The Working Group considered the guideline to be of high quality because the rigour of development domain, which assesses the methodological quality of the guideline, was well above 50%.“

**Empfehlungen**

- Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy?

<b>Recommendation A1.a</b>
For patients with Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 0 or 1, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.
<b>Implementation Considerations for Recommendation A1.a</b>
Nonplatinum doublet chemotherapy is currently not funded in Ontario.
<b>Recommendation A1.b</b>
Because there is no cure for patients with stage IIIB/IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.
<b>Implementation Considerations for Recommendation A1.b</b>
This will require additional resources from the Ontario government to implement early integration of palliative care.

- What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with non-squamous (NSCC), negative or unknown epidermal growth factor receptor (EGFR)-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

<b>Recommendation A2</b>
For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin-based combinations <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin plus docetaxel</li> <li>• Cisplatin plus paclitaxel</li> <li>• Cisplatin plus pemetrexed</li> <li>• Cisplatin plus vinorelbine</li> <li>• <i>Cisplatin plus gemcitabine</i></li> </ul> </li> <li>• Carboplatin-based combinations <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin plus albumin-bound (nab) -paclitaxel</li> <li>• Carboplatin plus paclitaxel</li> <li>• Carboplatin plus pemetrexed</li> <li>• Carboplatin plus docetaxel</li> <li>• <i>Carboplatin plus gemcitabine</i></li> </ul> </li> <li>• Nonplatinum doublets</li> </ul>
<b>Key Evidence from ASCO for Recommendation A2</b>
This recommendation was supported by high-quality evidence for cisplatin-based and carboplatin-based combination therapies and intermediate-quality evidence for therapies with nonplatinum doublets from ASCO's reviews [1,5]. ASCO's systematic reviews found that two-drug combinations were superior to single-agent therapy for OS. Also, platinum-based two-drug combinations were slightly superior to nonplatinum combinations for OS, and cisplatin was slightly superior to carboplatin for survival. Individual patient decisions should reflect the balance among improved survival, increased toxicity, and patient preference.
<b>Interpretation of Evidence for Recommendation A2</b>
The Working Group agreed with the interpretation of the evidence provided by ASCO, except the Working Group wanted to add the cisplatin plus gemcitabine and carboplatin and gemcitabine combinations as acceptable options. The evidence for platinum-based chemotherapy plus gemcitabine that was included in ASCO's review was conflicting [1]. Scagliotti et al. [6] found inferior efficacy with cisplatin plus gemcitabine compared with cisplatin plus pemetrexed for patients with NSCC, and Gronberg et al. [7] found no difference in efficacy according to histology for patients who received carboplatin plus gemcitabine compared with carboplatin plus pemetrexed. Based on the lack of consistency, the Working Group decided not to exclude platinum-based chemotherapies combined with gemcitabine as options.
<b>Implementation Considerations for Recommendation A2</b>
Nonplatinum doublets will be a funding gap for Ontario.

- What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?

<b>Recommendation A2.a.1</b>
For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with squamous cell carcinoma (SCC) histologic type, clinically significant hemoptysis, a <i>known bleeding disorder</i> , inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. <i>Caution should be exercised in patients with brain metastases.</i> Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression. <i>An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.</i>
<b>Key Evidence from ASCO for Recommendation A2.a.1</b>
This recommendation was supported by intermediate quality evidence from one large phase III randomized controlled trial (RCT) from ASCO's systematic review, which reported a statistically significant increase in OS when bevacizumab was added to carboplatin plus paclitaxel in first-line therapy for patients meeting the above criteria [1,8]. These criteria were chosen to exclude patients with a potential increased risk of toxicity associated with the addition of bevacizumab. Subgroup analysis also suggested that the elderly population may be at increased risk for adverse events with no improvement in OS. The trial also excluded patients with hemorrhagic disorders as well as patients with central nervous system metastases due to risk of bleeding [8]. However, one retrospective study found that bevacizumab may be safe and effective in patients with brain metastases, especially in patients with small lesions that are less likely to hemorrhage [9]. However, the authors do suggest that bevacizumab should be used with caution in these patients. A more recent trial published after the search cut-off date of the ASCO review, found that carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab and maintenance bevacizumab compared with carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed had similar progression-free survival (PFS) and grade IV toxicity [10].
<b>Interpretation of Evidence for Recommendation A2.a.1</b>
The Working Group agreed with the interpretation of the evidence, but wanted to add any known bleeding disorder as a contraindication since patients with hemorrhagic disorders were excluded. Furthermore, low-quality data from one study suggested that bevacizumab may be effective in patients with brain metastases; therefore, the Working Group recommended caution when prescribing bevacizumab to patients with brain metastases. The Working Group also wanted to add another treatment strategy in response to the recently published trial by Zinner et al. (2015) [10].
<b>Implementation Considerations for Recommendation A2.a.1</b>
There is no funding for bevacizumab in Ontario.
<b>Recommendation A2.a.2</b>
There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status?</li> </ul>
<b>Recommendation A2.b</b>
In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2.

- What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

**Recommendation A5**

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

- What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, no ALK gene rearrangement, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

**Recommendation A6**

If patients have stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, single-agent crizotinib is recommended, because it has shown some results indicating improved response rate and duration of response.

**Implementation Considerations for Recommendation A6**

There is no funding to test for ROS1 and no funding for crizotinib for this indication in Ontario.

- What is the best chemotherapy for treatment of elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?

**Recommendation A8**

Decisions on the selection of chemotherapy should not be made or altered based on age alone.

- What is the optimal treatment for patients with stable disease or response after four cycles of cytotoxic chemotherapy?

**Recommendation A9**

This clinical question was covered by the recent PEBC 7-22 guideline [2]. The recommendations from this guideline are as follows:

Maintenance therapy is recommended as an option for therapy as described below:

- Maintenance therapy with pemetrexed should be considered an option for patients with non-squamous NSCLC. Maintenance therapy with pemetrexed is not recommended for patients with squamous NSCLC.
- Maintenance therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) may be considered an option. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib. Any decision should be made in conjunction with discussion with the patient.
- There is insufficient evidence to recommend docetaxel or gemcitabine as maintenance chemotherapies.
- In patients who elect to have a break following first-line therapy, second-line therapy should be considered at the time of progression.

**Qualifying statements**

- These recommendations apply both to patients who previously received pemetrexed- or non-pemetrexed-containing platinum-doublet chemotherapy.
- Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compared these two agents as maintenance therapy. However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the OS advantage was modest for both agents.

**Key Evidence for Recommendation A9**

Readers should refer to the PEBC 7-22 guideline for additional information [2].

**Interpretation of Evidence for Recommendation A9**

Readers should refer to the PEBC 7-22 guideline for additional information [2].

- What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and NSCC?

#### **Recommendation B1**

For patients with advanced NSCLC, NSCC, negative or unknown *EGFR/ALK* status, and adequate PS, when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy, *nivolumab (in all patients with NSCLC) or pembrolizumab (in patients with programmed cell death ligand 1 [PD-L1]-positive tumours) is preferred*, if either is available, over docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed as second-line therapy.

#### **Key Evidence from ASCO and PEBC Reviews for Recommendation B1**

High-quality evidence from ASCO's systematic review suggested there were no statistically significant differences in effectiveness as single-agent second-line therapies among docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed [1]. There was no evidence to suggest that combination therapy was superior to single-agent therapy; however, combination therapy may be more toxic.

Following the publication of ASCO's systematic review, our updated systematic review on immune checkpoint inhibitors found a significant positive OS benefit of nivolumab (hazard ratio [HR], 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.60 to 0.77;  $p < 0.001$ ) or pembrolizumab (in patients with PD-L1-positive tumours: pembrolizumab 2 mg/kg: HR, 0.71; 95% CI, 0.58 to 0.88;  $p = 0.0008$ ; pembrolizumab 10 mg/kg: HR, 0.61; 95% CI, 0.49 to 0.75;  $p < 0.0001$ ) compared with docetaxel [11,12]. Furthermore, the adverse effects were higher mainly in the docetaxel group compared with the nivolumab or pembrolizumab group.

#### **Interpretation of Evidence for Recommendation B1**

Based on the evidence from our systematic review, the Working Group preferred to recommend nivolumab or pembrolizumab over other single-agent therapies because of the strong positive effect on OS with fewer adverse events.

#### **Implementation Considerations for Recommendation B1**

Gefitinib is not approved by Health Canada for this indication. At the time this guideline was developed, nivolumab was still under consideration by Health Canada. Pembrolizumab has not been submitted to Health Canada for approval.

- What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK rearrangement with progression after first-line crizotinib?

#### **Recommendation B4**

Patients whose tumours have *ALK* rearrangements and who received crizotinib in the first-line setting may be offered the option of chemotherapy (after first-line recommendations for patients with NSCC [see Recommendation A2]) or ceritinib in the second-line setting.

#### **Implementation Considerations for Recommendation B4**

There is a gap in public funding for ceritinib in Ontario at this time.

- What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?

#### **Recommendation B5**

The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. As stated in Recommendation A8, age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC.

- Is there a role for third-line therapy or beyond in the treatment of stage IIIB/IV NSCLC?

#### **Recommendation C1**

When disease progresses during or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with a PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.

<b>Recommendation C2a</b>
<i>Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed may be used in patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and NSCC after progression on nivolumab or pembrolizumab, although data are limited.</i>
<b>Key Evidence from ASCO and PEBC Reviews for Recommendation C2a</b>
The evidence from the ASCO systematic review suggested that docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed were effective single-agent second-line therapies. Newer evidence from the PEBC systematic review suggested that nivolumab or pembrolizumab may be more effective than docetaxel as second-line therapies (see key evidence for Recommendations B1).
<b>Interpretation of Evidence for Recommendation C2a</b>
Since nivolumab or pembrolizumab have been recommended as the preferred second-line therapies, the Working Group recommended the use of docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed as possible third-line therapies because these are established therapies that have been shown to be effective in the second-line setting and may be effective in the third-line setting.
<b>Recommendation C2b</b>
<i>Docetaxel, erlotinib, or gefitinib may be used in patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and SCC after progression on nivolumab or pembrolizumab, although data are limited.</i>
<b>Key Evidence from ASCO and PEBC Reviews for Recommendation C2b</b>
The evidence from the ASCO systematic review suggested that docetaxel, erlotinib, or gefitinib were effective single-agent second-line therapies. Newer evidence from the PEBC systematic review suggested that nivolumab or pembrolizumab may be more effective than docetaxel as second-line therapies (see key evidence for Recommendations B2).
<b>Interpretation of Evidence for Recommendation C2b</b>
Since nivolumab or pembrolizumab have been recommended as the preferred second-line therapies, the Working Group recommended the use of docetaxel, erlotinib, or gefitinib as possible third-line therapies because these are established therapies that have been shown to be effective in the second-line setting and may be effective in the third-line setting.

---

## **Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [3].**

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

In a project commissioned by Cancer Australia (CA), CCA undertook to develop a sustainable web-based wiki platform with revised guidelines for the treatment of lung cancer as the first topic.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- The small Management Committee appointed in 2009 is responsible to oversee the guidelines revision project. The Management Committee is responsible for the overall management and strategic leadership of the guidelines review process.
- The Management Committee proposed lead authors for each included clinical question.
- The Management Committee agreed to use Cancer Council Australia's Cancer Guidelines Wiki Platform and approach to develop the guidelines. The Wiki Platform is web-based and

supports all processes of guidelines development, such as the literature search, critical appraisal, data extraction, evidence assessment and summary processes, as well as content and recommendation development, online consultation, review and web publication.

- Steps in preparing clinical practice guidelines
  1. Develop a structured clinical question in PICO format
  2. Search for existing relevant guidelines and SR answering the clinical question
  3. Perform systematic review process (systematic review protocol and systematic literature search strategy for each PICO question; Body evidence table of all included literature)
  4. Summarise the relevant data
  5. Assess the body of evidence and formulate recommendations
  6. Write the content narrative
- Funding: The revised Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer are developed by Cancer Council Australia. No external funding has been received.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

LoE

- NHMRC Evidence Hierarchy (Siehe Anhang Abbildung 1)

GoR

Component of Recommendation	Recommendation Grade			
	A Excellent	B Good	C Satisfactory	D Poor
<b>Volume of evidence</b> <sup>1**</sup>	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a systematic review/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/systematic reviews with a high risk of bias
<b>Consistency</b> <sup>2**</sup>	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
<b>Clinical impact</b>	very large	substantial	moderate	slight or restricted
<b>Generalisability</b>	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population <sup>3</sup>	population/s studied in body of evidence different to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
<b>Applicability</b>	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

**Table 3. Overall recommendation grades**

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

### Sonstige methodische Hinweise

- Da diese Leitlinie die Empfehlungen erst im Jahr 2015 getroffen hat, wird die zugrundeliegende Literatur aufgeführt.
- Keine formalen Konsentierungsprozesse

### Empfehlungen - Stage IV inoperable NSCLC

#### 1. What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases. Last reviewed September 2017	I	[4], [5]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC. Last reviewed September 2017		<b>A</b>
<b>✓ Practice point?</b>		
The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities. Last reviewed September 2017		

The first piece of evidence to establish a standard of practice was the meta-analysis of randomised trials until 1992 evaluating chemotherapy for non-Small Cell Lung Cancer by the Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Data from eight trials (N = 778) evaluating best supportive care versus best supportive care and cisplatin based chemotherapy showed a clear survival benefit in favour of chemotherapy with a hazard ratio of 0.73 (P<0.0001), or 27% reduction in the risk of death. This is equivalent to an absolute improvement in survival of 10% at one year, improving survival from 15% to 25%.

It is important to note that empirical chemotherapy has only been formally evaluated in "fit" patients. Patient performance status (PS) has conventionally been used to standardise and quantify cancer patient's general well-being and activities of daily life. The simplest of such scores in widespread use is the ECOG/WHO/ZUBROD score.<sup>[3]</sup>

By Convention, “fit” patients have a low PS and in most chemotherapy trials, the predominant patient group included is that with PS 0 or 1, with a minority being PS 2 or greater (referred to as poor performance status and described separately in the section below). Furthermore, chemotherapy trials have usually only included patients with adequate organ function and excluded patients with medically unstable co-morbidities and uncontrolled brain metastases. The median age of patients on chemotherapy trials is also lower than the median of the Australian lung cancer population.

A large number of randomised controlled studies and subsequent meta-analyses have been reported addressing questions such as, which platinum agent is best (carboplatin versus cisplatin)?; which new agent paired with a platinum agent is best (often referred to as “third generation (3G)” regimens)?; is monotherapy with new (“3G”) agents as effective as platinum combination therapy?; are three chemotherapy agents (“triplet regimens”) better than two (“doublet regimens”)?: are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens?; what is the optimal duration of chemotherapy?; and is chemotherapy and a “biologic” or “targeted” therapy superior to chemotherapy alone?

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

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
In patients with high tumour burden and symptoms from stage IV NSCLC cisplatin based chemotherapy may be used in preference to carboplatin for the purpose of inducing a response, however, this benefit may be offset by its greater risk of toxicity. Last reviewed September 2017		<b>B</b>
<b>✓ Practice point?</b>		
The choice of cisplatin versus carboplatin in a given patient may consider the balance between perceived benefit (in tumour response) versus known toxicity, whilst considering patient preferences. Last reviewed September 2017		

Three meta-analyses have addressed the question of whether carboplatin based chemotherapy is as effective as cisplatin based,<sup>[1][2][3]</sup> which collectively confirm that cisplatin based regimens are associated with a slightly higher response rate than carboplatin regimens, with no definite survival difference. The first meta-analysis by Hotta et al, evaluated 2948 patients from eight randomised controlled trials (RCTs) from 1990-2004.<sup>[1]</sup> Cisplatin-based chemotherapy produced a higher response rate (RR), but overall survival (OS) was not significantly different.<sup>[1]</sup> The second, by Ardizzone et al, was an individual patient data meta-analysis of 2968 patients from nine RCTs from 1990 to 2004. This study found that objective RR was higher for patients treated with cisplatin than for patients treated with carboplatin (30% versus 24%, respectively; Odds ratio (OR) = 1.37; 95% CI = 1.16 to 1.61; P <.001).<sup>[2]</sup> There was no overall difference in mortality, however, as in the Jiang meta-analysis, a subset analysis of survival in five trials evaluating “new” agents (gemcitabine, docetaxel, paclitaxel and vinorelbine) found OS with carboplatin slightly inferior to cisplatin (hazard ratio (HR) = 1.12; 95% CI = 1.01 to 1.23).<sup>[2]</sup> Cisplatin-based chemotherapy was associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia was more frequent during carboplatin-based chemotherapy.<sup>[2]</sup> Jiang et al, evaluated published data from 6906 patients from 18 RCTs from 1990-2006.<sup>[3]</sup> This study confirmed the findings of Hotta and Ardizzone with regard to RR in favour of cisplatin, however it did not find any survival difference in eight studies evaluating the new agents above.<sup>[3]</sup>

A more recent Cochrane review of cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs found that no survival difference, slightly higher response rates to cisplatin in the overall analysis, but that trials using paclitaxel or gemcitabine had equivalent response rates for cisplatin or carboplatin.<sup>[4]</sup>

The question of whether to use cisplatin versus carboplatin is of lower significance today especially given the new information arguing in favour of selecting specific treatments for greater benefit by histology and the presence of activating gene mutations.

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

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy.  Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another.  Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is superior to cisplatin/gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.  Last reviewed September 2017	II	[5]
In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology.  Last reviewed September 2017	II	[5]

<b>+ Evidence-based recommendation?</b>	Grade
3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC.  Last reviewed September 2017	<b>A</b>
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>	Grade
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.  Last reviewed September 2017	<b>B</b>
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>	Grade
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology.  Last reviewed September 2017	<b>B</b>
<b>✓ Practice point?</b>	
The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. Last reviewed September 2017	

Several meta-analyses and numerous RCTS have evaluated this question either as their primary endpoint or as part of secondary analyses. New agents making up so – called “third generation” regimens include gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and irinotecan.<sup>[1][2][3][4]</sup>

Baggstrom et al, meta-analysed results from twelve RCTs from 1994 – 2004 (n= 3995 patients) comparing response rate (RR) and overall survival (OS) with 3G combination regimens including platinum-based compounds with second generation (2G) platinum-based regimens.<sup>[1]</sup> The estimated absolute risk difference (RD) in RR in favour of 3G regimens was 12% (95% CI: 10 -15%), corresponding to a number need to treat (NNT) of eight for one patient to benefit.<sup>[1]</sup> Owing to a high degree of heterogeneity across the studies, analysis of OS could not be undertaken.

Grossi et al, evaluated the relative impact of different 3G drugs (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel) on the activity of first-line chemotherapy in advanced NSCLC by considering RR and progressive disease (PD), in 45 RCTs (N = 11,867 patients).<sup>[2]</sup> They found the odds of obtaining an objective response to treatment similar across the different regimens. Different rates of disease control were observed, with gemcitabine chemotherapy associated with a significant 14% lower risk for immediate progression, whereas patients receiving paclitaxel-based treatment appear to be at a higher risk for having PD as their best response.<sup>[2]</sup> However, OS was not assessed in this meta-analysis.

Gao et al, examined whether platinum plus gemcitabine or vinorelbine are equally effective in the treatment of advanced NSCLC.<sup>[2]</sup> This publication only meta-analysis evaluated nine RCTs involving 2186 patients, and found that no differences in RR or one-year OS.<sup>[2]</sup> Vinorelbine plus platinum regimens led to more frequent grade 3 or 4 neutropaenia, nephrotoxicity, constipation and phlebitis while gemcitabine plus platinum chemotherapy was associated with more grade 3 or 4 thrombocytopenia.<sup>[2]</sup>

These meta-analyses collectively confirm better RR with 3G regimens compared with 2G but with differing toxicity profiles across the regimens and uncertainty or no difference in OS. A RCT of 1155 patients, evaluating four commonly used 3G platinum based regimens (vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and gemcitabine) similarly failed to demonstrate superiority (in OS and RR) of one regimen over another although toxicity differences were observed.<sup>[4]</sup>

In the setting of first-line empirical chemotherapy, the study by Scagliotti et al compared the effectiveness of cisplatin and pemetrexed to cisplatin and gemcitabine in a RCT of 1,725 patients.<sup>[5]</sup> This study confirmed non-inferiority of cisplatin/pemetrexed compared with cisplatin/gemcitabine for the overall population, but also confirmed (in pre-planned analyses), superiority of cisplatin/pemetrexed for OS compared with cisplatin/gemcitabine in patients with non-SCC histology (HR 0.81, 95% CI 0.70 - 0.94), with median OS 12.6 versus 10.9 months for adenocarcinoma histology (n = 847, and 10.4 versus 6.7 months for large cell carcinoma (n = 153).<sup>[5]</sup> Conversely, in patients with SCC, there was a significant improvement in survival with cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/pemetrexed (n = 473; median OS 10.8 versus 9.4 months, respectively, HR 1.23 (95% CI 1.00 – 1.51, p = 0.05)). For cisplatin/pemetrexed, rates of grade 3/4 neutropaenia, anaemia, and thrombocytopenia (p = 0.001); febrile neutropaenia (p = 0.002); and alopecia (p = 0.001) were significantly lower, whereas grade 3 or 4 nausea (p = 0.004) was more common.

Gronberg et al compared carboplatin/pemetrexed to carboplatin/gemcitabine in a RCT of 436 patients with the primary endpoint of health-related quality of life.<sup>[6]</sup> Compliance with completion of health-related QOL questionnaires was 87%. There were no significant differences for the primary health-related QOL endpoints, or in OS between the two treatment arms (pemetrexed/carboplatin, 7.3 months; gemcitabine/carboplatin, 7.0 months; P=0.63). Multivariate analyses and interaction tests did not reveal any significant associations between histology and survival. As in the Scagliotti study, rates of Grade 3/4 haematologic toxicity were less with carboplatin/pemetrexed.<sup>[6]</sup>

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

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [4]
3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care. Last reviewed September 2017	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective. Last reviewed September 2017		A
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. Last reviewed September 2017		A

A meta-analysis by Hotta et al, examined the question of how treatment with single agent 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and irinotecan) compares with the same agent and a platinum agent.<sup>[1]</sup> This meta-analysis evaluated 2374 patients from eight RCTs between 1994 – 2003. A greater than two-fold higher overall response rate (RR) was seen with platinum combination than the new agent alone [odds ratio = 2.32; 95% CI 1.68–3.20]. Platinum-based doublet therapy was associated with a 13% prolongation of overall survival (OS) (HR = 0.87; 95% CI = 0.80–0.94, P < 0.001).<sup>[1]</sup> Despite significant increases in the frequencies of various toxicities in patients receiving platinum-based doublets, no significant difference in treatment-related mortality was observed.<sup>[1]</sup>

Baggstrom et al in their meta-analysis examined the effectiveness of 3G agents (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine) as first-line monotherapy compared with best supportive care in five RCTs of 1029 patients from 1996 – 2000.<sup>[2]</sup> One trial used 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin as the control arm. RR for the 3G regimens ranged from 12-20%. One-year survival favored the 3G agents over best supportive care with a summary absolute risk difference of 7% (95% CI: 2 - 12%). They calculated that the NNT for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.

Delbaldo et al examined the effectiveness of two-drug platinum combination chemotherapy compared with single agent therapy.<sup>[3][4]</sup> This study evaluated 7175 patients from 29 RCTs but also included studies using older agents such as etoposide, vindesine and mitomycin C, as well as the modern 3G agents previously listed. Some of the studies included used a non-platinum combination in the comparator arm. Two-drug combination therapy was found to have a higher RR (OR, 0.42; 95% CI 0.37-0.47; p < .001). The absolute benefit was 13%, which corresponds to a two-fold increase in RR from 13% with a single-agent regimen to 26% with a doublet regimen.<sup>[4]</sup> The benefit was higher when the control arm was an older drug (OR, 0.35) than when it was a newer drug (OR, 0.52) (P=.001). Two-drug combination therapy was associated with a significant increase in one-year survival (OR, 0.80; 95% CI, 0.70-0.91; P<.001)<sup>[4]</sup> The absolute benefit was 5%, which corresponds to an increase in one-year survival from 30% with a single agent regimen to 35% with a doublet regimen. The benefit was higher when the control arm was an older drug than newer drug for both one-year survival rate (p=.03) and median survival (p=.007).<sup>[4]</sup>

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

Evidence summary	Level	References
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. Last reviewed September 2017	I	[1]
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities. Last reviewed September 2017	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity. Last reviewed September 2017		A

Delbaldo et al also examined the effectiveness of three-drug combination chemotherapy compared with two-drug combination chemotherapy.[1] This study evaluated 4814 patients from 28 RCTs. Adding a third drug to a doublet regimen was associated with a significantly increased response rate (RR) (OR, 0.66; 95%CI, 0.58-0.75; p <.001).[1] The absolute benefit was 8%, which corresponds to an increase in tumour RR from 23% (doublet regimen) to 31% (triplet regimen).[1] There was no difference in RR whether the doublet regimens contained older or newer (3G) drugs (p=0.33). Adding a third drug to a doublet regimen did not improve one-year survival (OR, 1.01;95% CI, 0.85-1.21; P=0.88) and there was no significant difference according to the type of control regimens used (older drugs versus newer (3G) drugs) for both one-year survival rate (p =.28) and median survival (p =.36).[1] However, grade 3/4 toxicity was more common in triplet regimens than in doublet regimens with ORs ranging from 1.4 to 2.9, except for neurological, renal, auditory and gastrointestinal toxic effects.[1]

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

Evidence summary	Level	References
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopenia than non-platinum combination therapy. Last reviewed September 2017	I	[1], [2], [3]
Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations. Last reviewed September 2017	I	[3]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. Last reviewed September 2017		<b>B</b>

D'Addario et al evaluated this question in a meta-analysis of 7633 patients from 37 RCTs between 1983 and 2002.<sup>[1]</sup> Platinum-based therapy was associated with a 62% increase in the odds ratio (OR) for response rate (RR) (OR, 1.62; 95% CI, 1.46–1.8; P < .0001). The one-year overall survival (OS) was increased by 5% with platinum-based regimens (34% versus 29%; OR, 1.21; 95% CI, 1.09 to 1.35; P = .0003).<sup>[1]</sup> However, no statistically significant increase in one-year survival was found when platinum therapies were compared to 3G-based combination regimens (OR, 1.11; 95% CI, 0.96 to 1.28; P = .17).<sup>[1]</sup> The toxicity of platinum-based regimens was significantly higher for hematologic toxicity, nephrotoxicity, and nausea and vomiting, but not for neurotoxicity, febrile neutropenia rate, or toxic death rate.<sup>[1]</sup>

Rajeswaran et al also evaluated this question in a meta-analysis of 4920 patients from 17 RCTs.<sup>[2]</sup> Platinum based doublet regimens were associated with a slightly higher one-year survival (RR = 1.08, 95% CI 1.01–1.16, p = 0.03), a greater response rate (RR = 1.11, 95% CI 1.02–1.21, p = 0.02), but with a higher risk of anaemia, nausea, and neurotoxicity.<sup>[2]</sup> Cisplatin-based doublet regimens improved one-year survival (RR = 1.16, 95% CI 1.06–1.27, p = 0.001), complete response (RR = 2.29, 95% CI 1.08–4.88, p = 0.03), and partial response (RR = 1.19, 95% CI 1.07–1.32, p = 0.002), but with an increased risk of anaemia, neutropenia, neurotoxicity and nausea.<sup>[2]</sup> Conversely, carboplatin based doublet regimens did not increase one-year survival (RR = 0.95, 95% CI 0.85–1.07, p = 0.43). However, although carboplatin-based doublet regimens were associated with higher risk of anaemia and thrombocytopenia, there was no increased nausea and/or vomiting.<sup>[2]</sup>

Li et al compared the activity, efficacy, and toxicity of gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in 2186 patients with untreated advanced NSCLC from four RCTs.<sup>[3]</sup> A significant difference in RR favouring gemcitabine plus paclitaxel over carboplatin-based doublets was observed [OR = 1.20; 95% CI 1.02–1.42; P = 0.03], whereas the trend toward an improved one-year OS was not significant (OR = 1.07; 95% CI = 0.91–1.26; P = 0.41).<sup>[3]</sup> An increased risk of grade 3/4 toxicities for patients receiving carboplatin-based chemotherapy was demonstrated.<sup>[3]</sup>

## What is the optimal duration of first-line chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>Extending the duration of first-line combination chemotherapy beyond four cycles of chemotherapy, in non-progressive patients, improves progression free survival but not overall survival, and at the expense of increased toxicity and potentially reduced quality of life.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[2], [1]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>First-line combination chemotherapy should in most cases be stopped at disease progression or after four cycles in patients with advanced NSCLC.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		<b>B</b>
✓ Practice point?		
<p>The duration of first-line chemotherapy in a given patient in practice may be based on the benefit being obtained in terms of tumour response, the desire to delay tumour progression and improve or maintain quality of life balanced against treatment toxicity. In practice maximum benefit from first-line chemotherapy has usually been obtained by four cycles of treatment.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		

By convention, many clinical trials evaluating chemotherapy in stage IV NSCLC capped treatment to a maximum of six cycles, often being limited due to toxicity. Efficacy assessments usually occurred after the second or third chemotherapy cycle at six to eight weekly intervals. Although several small randomised controlled trials (RCTs) have been conducted addressing the question of duration of treatment, there is a great deal of heterogeneity in the design of these studies in terms of the treatment regimens used, the scheduling and duration of chemotherapy being explored. Two systematic reviews have attempted to address the optimal duration of chemotherapy<sup>[1][2]</sup>.

The study by Soon et al was designed to determine the effects of extending chemotherapy beyond a standard number of cycles. It evaluated 3,027 patients from 13 RCTs comparing a defined number of cycles with continuation of the same chemotherapy until disease progression, a larger defined number of cycles of identical chemotherapy, RCTs comparing a defined number of cycles of identical initial chemotherapy followed by additional cycles of an alternative chemotherapy.<sup>[1]</sup>

The key findings were that extending chemotherapy appeared to significantly improve progression free survival (PFS; HR 0.75; 95% CI: 0.69 - 0.81;  $p < .00001$ ) whereas the effect on overall survival (OS) was modest and less certain (HR, 0.92; 95% CI: 0.86 - 0.99;  $P < .03$ ).<sup>[1]</sup> Subgroup analysis revealed that the effects on PFS were greater for trials extending chemotherapy with 3G regimens rather than older regimens ( $P < .003$ ).<sup>[1]</sup> Extending chemotherapy was associated with more frequent adverse events in all trials where it was reported and impaired health related quality of life (QOL) in two of seven trials.<sup>[1]</sup>

The study by Lima et al was designed to determine the effects of continuing first-line chemotherapy. It evaluated 1559 patients from seven RCTs (included in the Soon meta-analysis) comparing different durations of first-line treatment of advanced NSCLC<sup>[2]</sup>. Treatment for more than four cycles was not associated with a decrease in mortality relative to shorter treatment (HR = 0.97; 95% CI = 0.84 - 1.11;  $P = 0.65$ )<sup>[2]</sup>. Patients receiving more chemotherapy had significant longer progression-free survival (HR = .75; 95% CI = 0.60 – 0.85;  $P < 0.0001$ ) than the group with shorter duration of treatment, but there was no difference in response rate (RR) and longer treatment was associated with more severe leucopaenia, although non-haematological toxicities were not significantly increased<sup>[2]</sup>.

The study by Lima et al more closely addressed the question of duration of first line chemotherapy, whereas the study by Soon et al, focused on whether more chemotherapy is better than a fixed amount. It, however, contains a more

heterogeneous mix of studies with a greater variety of regimens, including regimens not in use (involving alkylating agents). However, the overall study findings are not changed with the inclusion of these individual studies<sup>[1]</sup>. Both studies agree in the finding that PFS is prolonged with longer chemotherapy however, a consistent improvement in overall survival was not observed. Given the toxicity associated with standard first-line chemotherapy, it appears reasonable to stop after four cycles of treatment. Continuing the same first line treatment beyond this should be individually based and consider the evidence for continuation or switch maintenance therapy discussed in detail in the section below.

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

Evidence summary	Level	References
<p>In carefully selected<sup>^</sup> patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival.</p> <p><sup>^</sup>Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis, tumours invading or abutting major blood vessels, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4], [5]
<p>In carefully selected<sup>**</sup> patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	I	[4]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
<p>High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected<sup>**</sup> patients with non-squamous cell carcinoma.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		<b>B</b>

Evidence summary	Level	References
<p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[8], [9], [11], [10]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
<p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		<b>A</b>

Evidence summary	Level	References
In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine .  Last reviewed September 2017	I	[12], [13]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival.  Last reviewed September 2017		<b>B</b>
Evidence summary	Level	References
In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab improves overall survival at the cost of increased toxicity when added to cisplatin and gemcitabine.  Last reviewed September 2017	II	[16]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
In patients with stage IV squamous carcinoma, necitumumab may be considered in addition to cisplatin and gemcitabine, to improve overall survival.  Last reviewed September 2017		<b>B</b>

There have been two phase III and one phase II RCT of chemotherapy +/- bevacizumab as first-line therapy in patients with stage IV NSCLC.<sup>[11][2][3]</sup> The first study, a randomised phase II study by Johnston et al showed promising activity with bevacizumab but found an unexpectedly high incidence of pulmonary haemorrhage in patients with SCC.<sup>[3]</sup> The study by Sandler et al examined carboplatin and paclitaxel +/- bevacizumab, whilst the study by Reck et al examined cisplatin and gemcitabine +/- bevacizumab.<sup>[11][2]</sup> Consequently both subsequent PIII studies excluded patients with the following: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, tumours invading or abutting major blood vessels or medically uncontrolled hypertension. The overall safety and efficacy of chemotherapy and bevacizumab has been summarised in a meta-analysis of four trials with 2101 patients by Yang et al.<sup>[4]</sup> Bevacizumab has been studied at high dose (HD: 15 mg/kg) or low dose (LD: 7.5 mg/kg) every three weeks with chemotherapy.

Yang et al found that neither HD or LD bevacizumab improved one-year survival when added to chemotherapy.<sup>[4]</sup> However, the addition of HD bevacizumab increased two-year overall survival (OS) (RR 1.24; 95% CI 1.04 – 1.49) and tumour response rate (RR 1.69; 95% CI 1.21-2.35).<sup>[4]</sup> However in an independent systematic review by Botrel et al, although an OS benefit was observed with HD bevacizumab (HR 0.89, 95% CI 0.8 – 1.0, p =0.04), there was moderate statistical heterogeneity (Chi2 = 5.09, 3df, p = 0.17; I2 = 41%), making this finding less certain. Progression free survival (PFS) was improved with both LD bevacizumab (HR 0.76; 95% CI 0.64-0.90) and HD bevacizumab (HR 0.73; 95% CI 0.65-0.81).<sup>[4][5]</sup> However, HD bevacizumab was associated with an increase in treatment related deaths (RR 2.07, 95% CI 1.19-3.59). Patients treated with HD bevacizumab experienced more hypertension, headaches, haemoptysis, neutropaenia and rash than patients on chemotherapy alone.<sup>[4]</sup> In the phase III trials bevacizumab was continued if tolerated until disease progression.

In the 2nd line setting, Garon et al found that ramucirumab + docetaxel improved overall survival compared to docetaxel + placebo in patients with stage IV NSCLC.<sup>[6]</sup> However, only 14-15% of patients in this study had previously received bevacizumab, limiting the applicability of the results.

With regard to the small molecule TKIs, Scagliotti et al reported the outcomes of their phase III RCT evaluating the efficacy and safety of sorafenib, in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients.<sup>[7]</sup> The study was

terminated after the interim analysis concluded that the study was highly unlikely to meet its primary end point for OS. A pre-specified exploratory analysis revealed that patients with squamous cell histology had greater mortality in arm A than in arm B (HR 1.85; 95% CI 1.22 to 2.81).

#### Chemotherapy and anti-EGFR TKIs

Following the discovery of the first generation EGFR TKIs gefitinib and erlotinib, four first-line placebo controlled RCTs were undertaken, evaluating the efficacy of the addition of these agents to two commonly used chemotherapy regimens (carboplatin/paclitaxel and cisplatin/gemcitabine).<sup>[8][9][10][11]</sup> In all four trials the addition of the EGFR TKIs, gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen did not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP) compared with chemotherapy alone.

#### Chemotherapy and anti-EGFR with the Mab cetuximab

The first monoclonal antibody to EGFR to enter the clinic was cetuximab. Two meta-analyses have summarised the evidence for the addition of cetuximab to standard chemotherapy, from four RCTs with 2018 patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry (IHC), two of which were phase III RCTs.<sup>[12][13][14][15]</sup> Both meta-analyses concur in finding that overall survival was improved by the addition of cetuximab to chemotherapy (HR 0.87; 95%CI, 0.79–0.96; p = 0.004)<sup>[13]</sup> and overall response rate was increased (50% increase (odds ratio (OR) = 1.48; (CI = 1.22–1.80); p < 0.0001). PFS whilst improved with the addition of cetuximab to chemotherapy was not significantly better than chemotherapy alone (HR, 0.91; 95%CI, 0.83–1.00; p = 0.06).<sup>[12][13]</sup> Of the two Phase III trials, only the Pirker study which added cetuximab to cisplatin/vinorelbine was positive for survival, whilst the Lynch study, which added cetuximab to carboplatin/paclitaxel showed improved RR but not PFS or OS.<sup>[14][15]</sup> The addition of cetuximab was associated with increased grade 3/4 rash and infusion reactions.<sup>[12][13]</sup> In the phase III trials cetuximab was continued if tolerated until disease progression.

### What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC?

✓ Practice point?

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.

Last reviewed September 2017

Many of the aforementioned clinical trials have formally included patient rated QOL evaluation usually as a secondary endpoint. The overall effect of common chemotherapy regimens on health related QOL in NSCLC is probably best summarised in the meta-analysis by Tanvetyanon et al.<sup>[1]</sup> This study identified 14 RCTs from 1998 – 2005 with 6665 patients to determine differences in QOL between the regimens studies. Of these, 13 trials using a validated QOL instrument were included for review. The meta-analysis found QOL reporting/analysis techniques were heterogeneous. Nine RCTs reported the rate of completed baseline assessment and compliance survivors at analysis of greater than 50%, for data synthesis.<sup>[1]</sup> Of these, only one trial found a significant difference in QOL between the comparator arms: paclitaxel plus cisplatin was better than teniposide plus cisplatin. However, teniposide is not used in practice today. Based on this review, it seems unlikely that a major difference exists in the global QOL associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.<sup>[1]</sup> Furthermore, the authors concluded that although the available QOL reporting formats are largely acceptable, a lack of uniformity in analysis and a poor compliance to QOL assessment made between-trial comparisons difficult.<sup>[1]</sup>

A large single RCT of 926 patients (not included in the Tanvetyanon meta-analysis<sup>[1]</sup>) comparing docetaxel and cisplatin (DC) or carboplatin (DCb) with cisplatin /vinorelbine (VC) also examined QOL using the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) and the general EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D).<sup>[2]</sup> DCb and DC were superior to VC in the QoL outcomes assessed except for the difference between DC and VC in LCSS "QOL today", which was not significant.<sup>[2]</sup>

There does not appear to be any major difference evident in the global quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced NSCLC.<sup>[1]</sup>

## 1) What is the optimal second-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
In previously treated patients with advanced NSCLC, single agent docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> improves survival compared with best supportive care or vinorelbine and ifosfamide. Last reviewed September 2017	II	[1], [2]
In previously treated patients with advanced NSCLC not suitable for immunotherapy, single agent pemetrexed has similar efficacy but fewer side effects than three-weekly docetaxel. Last reviewed September 2017	II	[5]
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. Last reviewed September 2017	I	[7]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
In unselected patients previously treated for advanced NSCLC not suitable for immunotherapy, 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. Last reviewed September 2017		<b>B</b>

Evidence summary	Level	References
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. Last reviewed September 2017	I	[10], [11]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Doublet therapy is not recommended as second-line treatment of advanced NSCLC . Last reviewed September 2017		<b>A</b>

Evidence summary	Level	References
Erlotinib is inferior to docetaxel as 2nd line therapy in patients without EGFR activating mutations. Last reviewed September 2017	II	[9], [8]
<b>+ Evidence-based recommendation?</b>		<b>Grade</b>
Erlotinib is not effective in WT EGFR patients. Last reviewed September 2017		<b>B</b>

### Monotherapy in unselected patients

Several randomised controlled trials (RCTs) have been reported examining the role of second line systemic therapy in unselected patients. The first studies examined docetaxel, establishing it as a standard of care in suitably fit patients. Subsequent studies examined different schedules of docetaxel, or examined the efficacy of new agents using it as the reference standard.

In 2000, two key RCTs were reported evaluating the efficacy of single agent docetaxel in previously treated NSCLC. Shepherd et al evaluated the efficacy of docetaxel versus best supportive care in 104 patients previously treated with platinum-based chemotherapy.<sup>[1]</sup> Compared with best supportive care, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Q three-weekly, improved one-

year survival (37% versus 11%;  $P = 0.003$ ).<sup>[11]</sup> Fossella et al randomised 373 previously treated patients with advanced NSCLC to two dose regimens of docetaxel compared with control arm of vinorelbine or ifosfamide.<sup>[12]</sup> one-year survival was significantly greater with docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> than with the control treatment (32% versus 19%;  $P = 0.025$ ). Based on these two studies, docetaxel became the standard of care as second-line treatment of advanced NSCLC. Further supporting the clinical value of docetaxel was the results of the QOL analysis in the Shepherd study, which indicated less deterioration in QOL for docetaxel treated patients compared with best supportive care.<sup>[13]</sup>

Bria et al, compared the efficacy of weekly docetaxel with the reference standard of three-weekly, by evaluating data from 1018 patients from six RCTs. No significant differences in OS or RR in favour of the weekly schedule were found, however weekly docetaxel was associated with fewer grade 3/4 neutropaenic events.<sup>[14]</sup>

Hanna et al, then compared single agent pemetrexed to three-weekly docetaxel as second line monotherapy of advanced NSCLC.<sup>[15]</sup> This study of 571 patients, randomised to three-weekly pemetrexed or docetaxel, showed equivalent efficacy outcomes (PFS, one-year survival) but significantly fewer side effects in favour of pemetrexed.<sup>[16]</sup> Consequently, pemetrexed was soon registered as an alternative second-line agent in NSCLC. Scagliotti et al in a post hoc analysis of data from two RCTs of pemetrexed, subsequently showed that pemetrexed increased OS in patients with non-SCC histology ( $p = 0.047$ ), whereas OS was decreased with pemetrexed in SCC histology ( $p = 0.018$ ).<sup>[16]</sup> A subsequent systematic review has confirmed this treatment-by-histology interaction effect with pemetrexed treatment showing greatest benefit in non-SCC histology.<sup>[17]</sup>

Older studies in patients not tested for EGFR activating mutations had indicated that EGFR TKIs were potential 2nd line therapies in patients without EGFR mutations. However, in the TAILOR study of 222 patients, erlotinib and docetaxel were compared as 2nd line therapy in patients with wild type EGFR.<sup>[18]</sup> Overall survival was superior for docetaxel (median OS 8.2 vs 5.4 months, HR 0.73,  $p=0.05$ ). There were some imbalances between the arms of this study, with more squamous tumours and current or former smokers in the erlotinib arm. However, the results were confirmed by the DELTA study, a Japanese study involving 301 patients.<sup>[19]</sup> Patients with wild-type EGFR were randomised to docetaxel or erlotinib as 2nd or 3rd line therapy. PFS favoured docetaxel (median 2.9 vs 1.3 months,  $p=0.01$ ), with no significant difference in overall survival (median 10.1 vs 9.0 months,  $p=0.91$ ). Note that in this study, docetaxel was administered at a dose of 60mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks, as this is the standard dose in Japan.

#### Combination therapy in unselected patients

Di Maio et al, examined whether doublet chemotherapy is more effective than single agent chemotherapy as second-line treatment of advanced NSCLC in 847 patients from six RCTs from 1999 – 2005.<sup>[10]</sup> Single agents evaluated include docetaxel (three studies), irinotecan, cisplatin, or pemetrexed. Response rate was greater for doublet therapy (15 % versus 7.3 %,  $p = 0.0004$ ), as was PFS (HR 0.79, 95% CI 0.68 – 0.91).<sup>[10]</sup> However, there was no significant difference in OS between single agent and doublet chemotherapy and there were significantly more grade 3/4 haematologic and non-haematologic toxicities with doublet chemotherapy.<sup>[10]</sup>

Qi et al, examined whether doublet pemetrexed based therapy is more effective than single agent pemetrexed as second-line treatment of advanced NSCLC in 1,186 patients from five RCTs from 1999 – 2005.<sup>[11]</sup> Only one of these studies was a phase III RCT, that of the dual targeted TKI vandetanib (anti-VEGF and anti EGFR).<sup>[12]</sup> Here doublet therapy was associated with a greater RR, but did not improve PFS).<sup>[12]</sup> The other four phase II RCTs evaluated the addition of carboplatin, and the new agents enzastorurin, matuzumab and bortezomib to pemetrexed.<sup>[11]</sup> Overall, there was improvement in RR and PFS with doublet therapy but not survival.<sup>[11]</sup> Furthermore, there was more grade 3/4 neutropaenia and thrombocytopenia with the doublet therapy.<sup>[11]</sup>

Herbst et al, also evaluated the efficacy of vandetanib. In their double blind RCT, the effect of Vandetanib plus docetaxel was compared with docetaxel as second-line treatment for patients with advanced NSCLC, on PFS in 1391 patients.<sup>[13]</sup> Vandetanib plus docetaxel was shown to be an active regimen with significant improvement in PFS versus placebo plus docetaxel (HR 0.79, 97.58% CI 0.70–0.90;  $p<0.0001$ ).<sup>[13]</sup> However, the size of the effect on median PFS was small (4.0 months (vandetanib) versus 3.2 months (placebo), and therefore of questionable clinical significance, and survival benefit not shown.<sup>[13]</sup>

## 2) What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
In unselected previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent docetaxel administered 3 weekly is a potential option in fit patients. Last reviewed September 2017	II	[4]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
In fit, previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent docetaxel administered 3 weekly can be considered. Last reviewed September 2017		<b>B</b>

Few randomised controlled trials (RCTs) have evaluated third line therapy in unselected patients with advanced NSCLC. The aforementioned negative RCT (ISEL) of gefitinib versus placebo in 1692 patients included 847 patients (50%) that had received two previous lines of therapy.<sup>[1]</sup> The positive RCT (BR21) of erlotinib versus placebo in 731 patients included approximately 50% of patients having received two previous lines of therapy. Univariate analysis of OS by number of prior regimens found OS remained in favour of erlotinib (compared with placebo) by similar magnitude to the overall study population results (HR 0.80,  $p = 0.02$ ).<sup>[2]</sup> The study by Kim et al, comparing gefitinib to docetaxel in previously treated advanced NSCLC, only included 235 (16%) patients that had received two previous lines of therapy. Analysis of OS number of prior regimens found OS more in favour of docetaxel. But as this is a post hoc analysis with small patient numbers, it is not appropriate to draw conclusions.<sup>[3]</sup>

The Japanese DELTA study enrolled both 2nd and 3rd line patients, but only 17% of patients were 3rd line in this study.<sup>[4]</sup> In this study of 301 patients, PFS favoured docetaxel (median 2.9 vs 1.3 months,  $p=0.01$ ), with no significant difference in overall survival (median 10.1 vs 9.0 months,  $p=0.91$ ). With PD-1 or PD-L1 immunotherapy having been shown to be superior to docetaxel as 2nd line therapy (see immunotherapy section), the DELTA trial and other studies support the use of docetaxel as 3rd line therapy in fit patients.

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

Evidence summary	Level	References
In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life. Last reviewed September 2017	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity. Last reviewed September 2017		<b>B</b>
Evidence summary	Level	References
There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) . Last reviewed September 2017	II	[8]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily. Last reviewed September 2017		<b>B</b>

✓ Practice point?

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

Last reviewed September 2017

Most studies with cytotoxic chemotherapy have been evaluated in "fit" patients, predominantly with PS 0 or 1. Patients with PS 2 are generally considered a poor prognostic group and at higher risk of toxicity, particularly from cytotoxic chemotherapy. Attempts to improve outcomes in this poor performance group population (PS 2) of patients with advanced NSCLC have been challenging with trials focused on the use of less toxic regimens or monotherapy with 3G agents or anti-EGFR TKIs.

Liu et al undertook a systematic review of phase II and III studies to examine the safety and efficacy of EGFR TKI monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status.<sup>[11]</sup> No randomised controlled trials (RCTs) were identified. Fifteen single arm phase II studies (1425 patients) were evaluated to determine pooled estimates for RR and safety. The pooled RR (95% CI) to EGFR TKIs for unselected populations was 6% (3–8%), which compares with 9% (6–13%) reported by single-agent 3G chemotherapy trials. By summary comparison only, toxicity profiles were more favourable for the EGFR TKIs than chemotherapy. This study confirms the feasibility of treatment in the poor PS population but does not provide information on the overall benefit of such treatment.

Baggstrom et al reported a meta-analysis of five trials (n = 1029 patients) compared 3G single agents with BSC. Four of the trials included a BSC control arm, and one trial included 5-fluorouracil (5FU)/ leucovorin as the control arm.<sup>[12]</sup> Response rates for the 3G agents ranged from 12% to 20%. One-year survival favored the 3G agents over BSC with risk difference of 7% (95% CI: 2% to 12%).<sup>[12]</sup> The number needed to treat for one patient to realise a benefit in the probability of one-year survival was 14.<sup>[12]</sup> These five trials evaluated single agent vinorelbine, paclitaxel, docetaxel and gemcitabine.<sup>[3][4][5][6][7]</sup> The study by Crawford et al of single agent vinorelbine included 50% of patients with low PS, the vinorelbine study by Gridelli et al in patients over 70 included 24% of patients with PS 2, the paclitaxel study by Ranson et al included 15% PS 2 patients, the docetaxel study by Roszkowski et al, included 20% PS 2 patients whilst the gemcitabine study by Anderson et al was mainly in low PS patients.<sup>[3][4][5][6][7]</sup> The study by Anderson et al of gemcitabine versus best supportive care evaluated QOL as its primary endpoint and confirmed better QOL and reduced disease-related symptoms compared with those receiving best supportive care alone, although breathlessness was least well palliated and OS was no different.<sup>[5]</sup> Quality of life was also in favour of paclitaxel, docetaxel and vinorelbine (versus best supportive care) in the respective studies.<sup>[4][6][7]</sup>

In the second-line setting, several of the key RCTs that evaluated the efficacy of EGFR TKIs have included PS 2 or greater patients.<sup>[9][10]</sup> Both the placebo controlled trials of gefitinib and erlotinib enrolled > 30 % of patients with PS 2, whilst the study by Kim et al comparing gefitinib to docetaxel included 11% of PS 2 patients. In the BR21 study, analysis of benefit by the PS 2 and 3 subgroups that received erlotinib versus placebo demonstrated a benefit in OS (HR 0.8; 95% CI 0.5-1.1 (PS 2); 0.4-1.3 (PS 3)), which compares with OS HR 0.7 for the overall population. (0.6-0.9).<sup>[9]</sup> Thatcher et al, demonstrated the direction of benefit to be in favour of gefitinib over placebo in the OS analysis by sub-populations (30% of patients with PS2).<sup>[9]</sup> In the small PS2 sub-population in the study by Kim et al comparing gefitinib with docetaxel, the direction of benefit favoured gefitinib but the confidence limits were wide.<sup>[10]</sup> Overall, confident conclusions cannot be made for benefit from gefitinib in unselected PS 2 or more patients. However, given the magnitude of benefit observed with gefitinib in first line patients with activating EGFR gene mutations (GMT+, ,described in the section below)<sup>[11]</sup>, it would be reasonable to expect that EGFR GMT + "selected" patients may still potentially benefit from an EGFR TKI , even if of poor performance status, given the size of the observed benefit and relatively low toxicity.

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

Evidence summary	Level	References
<p>First-line single agent vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup> on days one and eight, Q3 weekly) in patients over 70 years of age improves survival and reduces disease related symptoms.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[1]
<p>In patients over 70 years of age, first line single agent docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (day one) compared to vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> (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.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[2]
<p>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.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[4]
<p>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.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>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<sup>2</sup> day one, eight Q3 weekly), docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> day one, Q3 weekly) or gemcitabine (1150 mg/m<sup>2</sup> days one and eight, Q3 weekly).</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<b>B</b>
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In elderly patients, first-line gemcitabine doublet chemotherapy is not recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<b>B</b>
+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In fit elderly patients, first-line carboplatin/weekly paclitaxel may be offered instead of 3G monotherapy, but at the expense of greater neutropaenia.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<b>B</b>

The age criterion for designation of “elderly” has varied somewhat across NSCLC studies with the elderly groups commonly defined as those patients either 65 or 70 years of age or older. Several randomised controlled trials (RCTs) have been conducted within this subgroup. As a group elderly patients are considered at higher risk of treatment related toxicity, due to possible age physiologic effects on drug handling and high proportion of co-morbidities. Gridelli et al first reported findings to indicate benefit from monotherapy with vinorelbine in patients over 70, with improvement seen in OS 0.65 (95% CI = 0.45–0.93) and fewer reported lung cancer related symptoms in a RCT of 161 patients<sup>[1]</sup> Kudoh et al, subsequently compared docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (day one) to vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> (days one and eight) every 21 days for four cycles, in a RCT of 182

Japanese patients over 70 years of age.<sup>[2]</sup> There was no statistical difference in the primary endpoint of median OS with docetaxel versus vinorelbine (14.3 months versus 9.9 months; HR 0.780; 95% CI 0.561 - 1.085; P = 0.138).<sup>[2]</sup> However, median PFS (5.5 months versus 3.1 months; P = 0.001), RR (22.7% versus 9.9%; P = 0.019) and disease-related symptoms favoured docetaxel over vinorelbine (odds ratio, 1.86; 95% CI, 1.09 - 3.20). Docetaxel was associated with more grade 3/4 neutropaenia (82.9% for docetaxel; 69.2% for vinorelbine; P = 0.031).<sup>[2]</sup>

Hainsworth et al, randomised 350 patients over 65 years of age to first line single-agent weekly docetaxel versus the combination of docetaxel and gemcitabine.<sup>[3]</sup> There was no difference in OS with the combination treatment compared with single agent weekly docetaxel.<sup>[3]</sup> Russo et al reported a literature-based meta-analysis of RCTs that compared a gemcitabine based doublet regimen with a 3G single agent in elderly patients (> 65).<sup>[4]</sup> This meta-analysis included the study by Hainsworth et al. Four trials evaluating 1436 patients were included in the meta-analysis. A significant difference in RR was seen favouring gemcitabine doublet therapy over single 3G agents (OR 0.65; 95% CI 0.51-0.82, p < .001), whereas one-year survival rate was not significantly different (OR, 0.78; 95% CI, 0.57-1.06, P = 0.169). Only Grade 3 thrombocytopenia was greater with combination therapy (OR, 1.76; 95% CI, 1.12-2.76, P= 0.014).

More recently, Quoix et al reported findings from a RCT of that compared a carboplatin and paclitaxel doublet chemotherapy regimen with 3G monotherapy in 451 elderly patients (age 70-89) with advanced NSCLC.<sup>[5]</sup> Patients were treated with carboplatin AUC 6 on day one and 90 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel on days 1, 8, and 15 Q4 weekly or 3G monotherapy with either 25 mg/m<sup>2</sup> vinorelbine on days one and eight or 1150 mg/m<sup>2</sup> gemcitabine on days one and eight, Q3 weekly.<sup>[5]</sup> Overall survival was in favour of the combination (median 10.3 months for doublet chemotherapy versus 6.2 months for 3G monotherapy (HR 0.64, 95% CI 0.52–0.78; p<0.0001)).<sup>[5]</sup> Toxicity was more frequent in the doublet chemotherapy group than in the monotherapy group (neutropaenia (48.4% vs 12.4%); asthenia (10.3% versus 5.8%))<sup>[5]</sup>

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

currently being updated

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, 2019) am 12.04.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps*):ti,ab,kw
5	{AND #2, #3, #4}
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	{OR #1, #5, #6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.04.2019

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	(((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]
4	(#2 AND #3) OR #1
5	(#4) AND (((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab])
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw] OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR

	studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.04.2019

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	Lung Neoplasms/*therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/*standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab] OR nonsmall[tiab] AND cell[tiab] AND lung[tiab]
5	(((((((tumor[Tiab] OR tumors[Tiab] OR tumour*[Tiab] OR carcinoma*[Tiab] OR adenocarcinoma*[Tiab] OR neoplasm*[Tiab] OR sarcoma*[Tiab] OR cancer*[Tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(((#9) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Abdel-Rahman O.** Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:75-85.
  2. **Armoiry X, Tsertsvadze A, Connock M, Royle P, Melendez-Torres GJ, Souquet PJ, et al.** Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(7):e0199575.
  3. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung\\_cancer/Treatment/Non\\_small-cell/Summary\\_of\\_recommendations&printable=yes](http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes).
  4. **Chen J, Chen J, Wu X, Shi T, Kang M.** Efficacy of targeted agents in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:4797-4803.
  5. **Chen JH, Yang JL, Chou CY, Wang JY, Hung CC.** Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):9686.
  6. **Chen S, Hu B, Li H.** A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:7691-7697.
  7. **Crequit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, et al.** Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2017;15(1):193.
  8. **Ellis PM, Vella ET, Ung YC.** Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer* 2017;18(5):444-459.
  9. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 12.04.2019]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
  10. **Fan J, Xia Z, Zhang X, Chen Y, Qian R, Liu S, et al.** The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:1105-1115.
  11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use).
- Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie; Stand 04.09.2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.09.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-564/AM-RL-VI-Off-label-2019-09-04.pdf>.
12. **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 - Brigatinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 4. Juli 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3859/2019-07-04\\_AM-RL-XII\\_Brigatinib\\_D-434.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3859/2019-07-04_AM-RL-XII_Brigatinib_D-434.pdf).

13. **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 - Pembrolizumab vom 19. September 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3956/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-447.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3956/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447.pdf).
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Ceritinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-304/2018-02-01\\_Geltende-Fassung\\_Ceritinib\\_nAWG\\_D-296.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-304/2018-02-01_Geltende-Fassung_Ceritinib_nAWG_D-296.pdf).
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-222/2016-09-01\\_Geltende-Fassung\\_Ramucirumab\\_nAWG\\_D-217.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-222/2016-09-01_Geltende-Fassung_Ramucirumab_nAWG_D-217.pdf)
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Februar 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-259/2017-02-02\\_Geltende-Fassung\\_Pembrolizumab\\_nAWG\\_D-251.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-259/2017-02-02_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-251.pdf)
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03\\_Geltende-Fassung\\_Pembrolizumab\\_nAWG\\_D-274.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-274.pdf).
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. April 2019 - Durvalumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-405/2019-04-04\\_Geltende-Fassung\\_Durvalumab\\_D-402.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-405/2019-04-04_Geltende-Fassung_Durvalumab_D-402.pdf).
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Crizotinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-248/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_A-Bfr\\_D-240.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-248/2016-12-15_Geltende-Fassung_Crizotinib_A-Bfr_D-240.pdf)
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv, Erstlinie) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-209/2016-06-16\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-209/2016-06-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf)
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-261.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-261.pdf)
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 / 19. Oktober 2017 -

- Ceritinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-264/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Ceritinib\\_D-259.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-264/2017-03-16_Geltende-Fassung_Ceritinib_D-259.pdf)
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Atezolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-314/2018-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Atezolizumab\\_D-313.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-314/2018-03-16_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-313.pdf).
  24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Nintedanib [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-155/2015-06-18\\_Geltende-Fassung\\_Nintedanib\\_D-147.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-155/2015-06-18_Geltende-Fassung_Nintedanib_D-147.pdf)
  25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Alectinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 01.07.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-285/2017-10-19\\_Geltende-Fassung\\_Alectinib\\_D-281.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-285/2017-10-19_Geltende-Fassung_Alectinib_D-281.pdf).
  26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Dabrafenib (BRAF-V600 Mutation) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-289/2017-10-19\\_Geltende-Fassung\\_Dabrafenib\\_nAWG\\_D-285.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-289/2017-10-19_Geltende-Fassung_Dabrafenib_nAWG_D-285.pdf)
  27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Trametinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-288/2017-10-19\\_Geltende-Fassung\\_Trametinib\\_nAWG\\_D-284.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-288/2017-10-19_Geltende-Fassung_Trametinib_nAWG_D-284.pdf)
  28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Nivolumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-232/2016-10-20\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_nAWG\\_D-231.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-232/2016-10-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-231.pdf).
  29. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juni 2018 - Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 01.07.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-339/2018-06-21\\_Geltende-Fassung\\_Alectinib-nAWG\\_D-326.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-339/2018-06-21_Geltende-Fassung_Alectinib-nAWG_D-326.pdf).
  30. **Han S, Hong Y, Liu T, Wu N, Ye Z**. The efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with versus without bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(18):14619-14629.
  31. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al**. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3484-3515.
  32. **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.
  33. **Hess LM, DeLozier AM, Natanegara F, Wang X, Soldatenkova V, Brnabic A, et al**. First-line treatment of patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018;10(12):6677-6694.

34. **Huang G, Sun X, Liu D, Zhang Y, Zhang B, Xiao G, et al.** The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(3):4239-4248.
35. **Huang Q, Zhang H, Hai J, Socinski MA, Lim E, Chen H, et al.** Impact of PD-L1 expression, driver mutations and clinical characteristics on survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy versus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Oncoimmunology* 2018;7(12):e1396403.
36. **Jiang Q, Xie M, He M, Yan F, Zhang X, Yu S.** Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2018;9(7):7672-7683.
37. **Jiang T, Liu H, Qiao M, Li X, Zhao C, Su C, et al.** Impact of Clinicopathologic Features on the Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Previously Treated Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2018;19(2):e177-e184.
38. **Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR.** Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:56-64.
39. **Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al.** Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(33):e11936.
40. **Kim J, Cho J, Lee MH, Lim JH.** Relative Efficacy of Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC According to Programmed Death-Ligand-1 Expression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):11738.
41. **Lai XX, Xu RA, Yu-Ping L, Yang H.** Risk of adverse events with bevacizumab addition to therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2016;9:2421-2428.
42. **Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al.** Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(2):210-216.
43. **Lee YC, Hsieh CC, Lee YL, Li CY.** Which should be used first for alk-positive non-small-cell lung cancer: chemotherapy or targeted therapy? A meta-analysis of five randomized trials. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(2):E29.
44. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Leitlinienreport\\_1.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf).
45. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernr. 020-007. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
46. **Li J, Yuan Z, Wang Q, Fan W, Zhang G.** Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(1):e13726.

47. **Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, et al.** Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(10):9480-9488.
48. **Liu GF, Li XF, Yu SN, Miao YY, Zhang SH.** Efficacy and adverse events of five targeted agents in the treatment of advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis of nine eligible randomized controlled trials involving 5,059 patients. *J Cell Physiol* 2019;234(4):3445-3457.
49. **Liu J, Zhong Y, Peng S, Zhou X, Gan X.** Efficacy and safety of PD1/PDL1 blockades versus docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:8623-8632.
50. **Luo W, Wang Z, Tian P, Li W.** Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(10):1851-1859.
51. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, 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.
52. **National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG).** Diagnosis, staging and treatment of patients with Lung Cancer [online]. 01.11.2017. Dublin (IRE): Department of Health; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. (National Clinical Guideline; Band 16). URL: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>.
53. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 536). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536#>.
54. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ceritinib for untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 500). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta500#>
55. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 406). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406#>.
56. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 03.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 12.04.2019]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
57. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 347). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82602612880837>
58. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 484). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484#>
59. **Passiglia F, Galvano A, Rizzo S, Incorvaia L, Listi A, Bazan V, et al.** Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *Int J Cancer* 2018;142(6):1277-1284.

60. **Peng TR, Tsai FP, Wu TW.** Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol* 2017;49:85-94.
61. **Peng TR, Wu TW.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Thorac Cancer* 2019;10(5):1176-1181.
62. **Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, et al.** Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One* 2018;13(7):e0201425.
63. **Ramos-Esquivel A, van der Laet A, Rojas-Vigott R, Juarez M, Corrales-Rodriguez L.** Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open* 2017;2(3):e000236.
64. **Ru CH, Zhuang YB.** Efficacy and Safety of Addition of Anti-PD1 to Chemotherapy in Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Comb Chem High Throughput Screen* 2018;21(10):711-717.
65. **Santos FN, de Castria TB, Cruz MRS, Riera R.** Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(10):Cd010463. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010463.pub2>.
66. **Shen K, Cui J, Wei Y, Chen X, Liu G, Gao X, et al.** Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018;10(12):6636-6652.
67. **Sheng M, Zhao Y, Wang F, Li S, Wang X, Shou T, et al.** Targeted drugs for unselected patients with advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2016;8(1):98-115.
68. **Su Q, Sun Z, Zhang C, Hou Y, Cao B.** PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option: systems assessment. *Oncotarget* 2017;8(35):59677-59689.
69. **Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB.** Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2015;32(2):473.
70. **Wang S, Hao J, Wang H, Fang Y, Tan L.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2018;7(8):e1457600.
71. **Wang S, Yang Z, Wang Z.** Are VEGFR-TKIs effective or safe for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Oncotarget* 2015;6(20):18206-18223.
72. **Wu D, Duan C, Wu F, Chen L, Chen S.** Which treatment is preferred for advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor in second-line therapy? A meta-analysis comparing immune checkpoint inhibitor, tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy. *Oncotarget* 2017;8(39):66491-66503.
73. **Xiao HQ, Tian RH, Zhang ZH, Du KQ, Ni YM.** Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:1471-1476.
74. **You W, Liu M, Miao JD, Liao YQ, Song YB, Cai DK, et al.** A Network Meta-analysis Comparing the Efficacy and Safety of Anti-PD-1 with Anti-PD-L1 in Non-small Cell Lung Cancer. *J Cancer* 2018;9(7):1200-1206.
75. **Zhang N, Guo N, Tian L, Miao Z.** Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2018;9(83):35439-35447.

76. **Zhao Q, Xie R, Lin S, You X, Weng X.** Anti-PD-1/PD-L1 Antibody Therapy for Pretreated Advanced or Metastatic Nonsmall Cell Lung Carcinomas and the Correlation between PD-L1 Expression and Treatment Effectiveness: An Update Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Res Int* 2018;2018:3820956.
77. **Zhao S, Gao F, Zhang Y, Zhang Z, Zhang L.** Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018;142(8):1676-1688.
78. **Zhao X, Feng Z, Wang G, Pang H, Wang M.** Crizotinib Alone for Crizotinib-naive Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement Non-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer* 2018;19(6):e945-e956.
79. **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.
80. **Zhou GW, Xiong Y, Chen S, Xia F, Li Q, Hu J.** Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(35):e4611.
81. **Zhou Y, Chen C, Zhang X, Fu S, Xue C, Ma Y, et al.** Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):155.
82. **Zhuansun Y, Huang F, Du Y, Lin L, Chen R, Li J.** Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2017;9(3):655-665.

## Anhang

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

Abbildung 1: NHMRC Evidence Hierarchy (Australian Government Cancer Council Australia)

